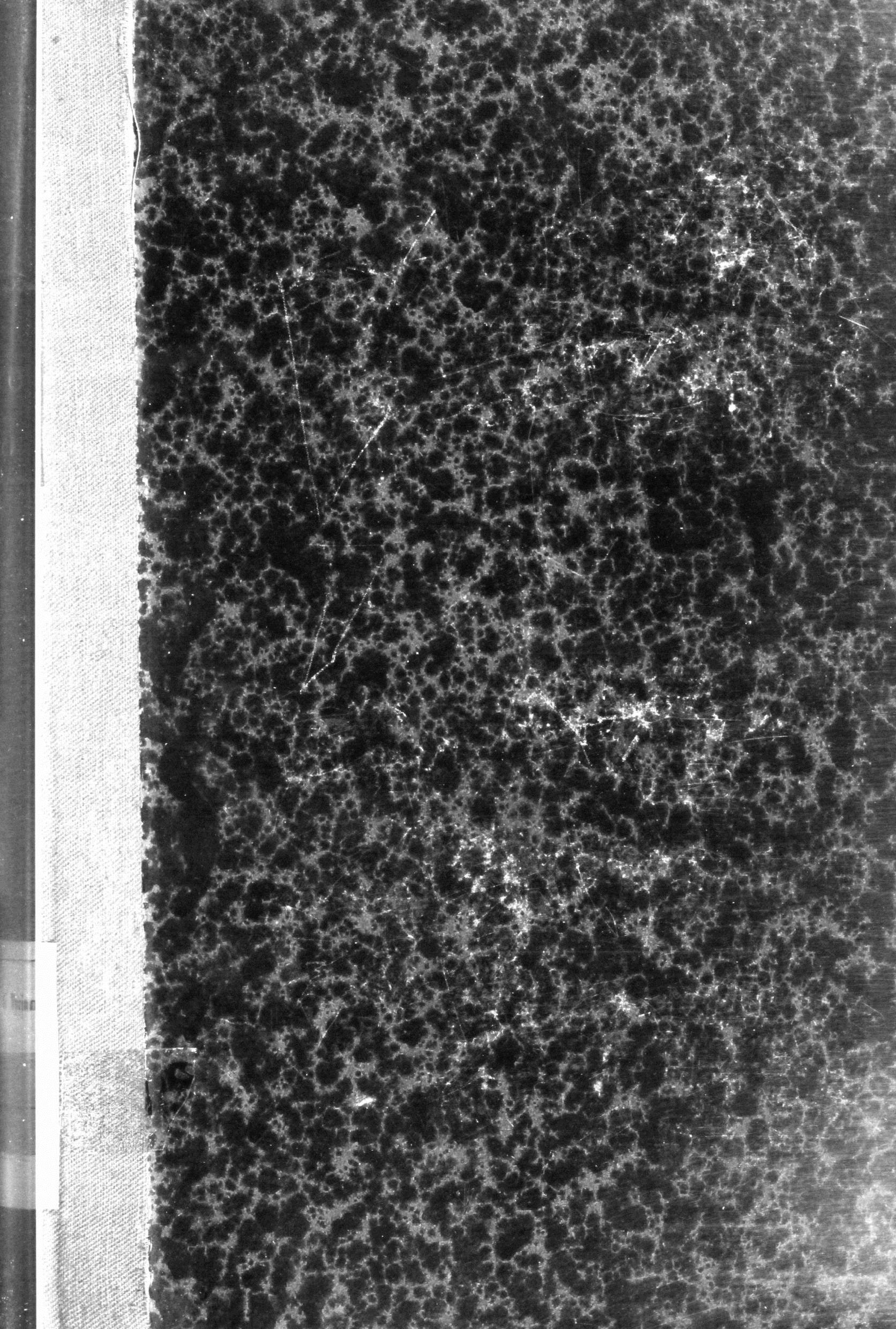


IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLV - Anno 1938

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1938

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XLV (1938)

Aradas dott. A., assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 417.

Austoni dott. Mario, Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pagina 217.

Azzolini dott. Giorgio, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pag. 606.

Barbagallo dott. Giuseppe, Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Catania. Pag. 230.

Barbieri dott. Delfino, assistente nell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Pavia. Pagina 29.

Borromeo dott. Giovanni, primario medico nell'Ospedale Fatebenefratelli di Roma. Pag. 301.

Bottari dott. Guido, Istituto C. Forlanini - Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 401.

Carboncini dott Guglielmo, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Bologna. Pagina 606.

Chiucini dott. Gioacchino, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 417.

Coppo dott. Mario, assistente inc. nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 86, 109.

Custo dott. Edilio Luigi, Istituto di Fisiologia della R. Università di Genova. Pag. 445.

D'Alessandro dott. Raffaele, maggiore medico, Direttore del Laboratorio di Medicina Legale di Firenze. Pag. 91.

De Paolis dott. Decio assistente vol. nell'Istituto di Clinica Medica e Terapia Clinica della R. Università di Bari. Pag. 182.

Di Marco dott. Ignazio, assistente vol. nell'Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Roma. Pag. 481, 589.

Fabbri dott. Giuseppe, aiuto medico nell'VIII Padiglione del Policlinico Umberto I di Roma. Pag. 256.

Garretto dott. Ugo, medico interno nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 1.

Gosio dott. Renato, Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 42, 285.

Guglielmetti dott. Plinio, Istituto C. Forlanini - Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 243.

Introna dott. Franco, assistente nell'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 35, 138, 167.

Jacchia prof. Luigi, aiuto nell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Padova. Pag. 16, 325.

Lancellotti dott. Mario, assistente vol. nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena. Pag. 573.

Levi dott. Mario, Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 61.

Levi dott. Paolo, assistente nell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Milano. Pag. 269.

Lucherini dott. Tommaso, lib. doc., primario medico nell'Ospedale Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 429.

Manganotti dott. Gilberto, lib. doc., assistente nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Firenze. Pag. 544.

Marcialis dott. Italo, lib. doc., aiuto nella Clinica Pediatrica della R. Università di Sassari. Pag. 157.

Marconi dott. F., assistente vol. nell'Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Roma. Pag. 481.

Marfori dott. Luigi, interno nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 86.

Meldolesi prof. Gastone, Direttore del Gabinetto Radiologico dell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 1.

Melli prof. Guido, Direttore della Clinica Medica Generale della R. Università di Parma. Pag. 381.

Molinari Tosatti dott. Pietro ,lib. doc., aiuto nella Clinica Medica Generale della R. Università di Parma. Pag. 381.

Montanaro dott. E., assistente nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena. Pag. 553.

Moutier dott. F., Clinique Thérapeutique Chirurgicale de la Faculté de Paris. Pag. 512.

Olivieri dott. Antonio, assistente nell'Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Genova. Pag. 499.

Patrignani dott. Franco, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 463, 642.

Pirolli dott. Mario, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 357.

Rebaudi prof. U., Ospedali Civili di Genova-Sampierdarena Pag. 639.

Reissner dott. Albert, Clinica Odontoiatrica della R. Università di Napoli. Pag. 624.

Rocchi dott. Filippo lib. doc., aiuto nella Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pag. 187.

Romano dott. Giuseppe, assistente di medicina nell'Ospedale Coloniale Principale di Bengasi. Pag. 55.

Salmon dott. Alberto, lib. doc., R. Università di Firenze. Pag. 367.

Santagati dott. Ugo, allievo interno nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 589

Scalfi dott. Luigi, allievo int. nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 512.

Sisti prof. Marco Aurelio, Istituto C. Forlanini - Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 243.

Tarantelli dott. Eugenio, lib. doc., aiuto nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 533.

Teramo dott. Mario, radiologo dell'Ospedale Coloniale Principale di Bengasi. Pag. 55.

Tosti-Croce dott. Fausto, Istituto di Farmacologia della R. Università di Roma. Pag. 459.

Travia dott. Luigi, assistente vol. nell'Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Roma. Pag. 128.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1938 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO,,

Volume XLV (1938)

LAVORI ORIGINALI

TRIBUNA LIBERA

Anno XLV Roma, 1° Gennaio 1938 - XVI Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Sull'aspetto radiologico dei muscoli in alcune miopatie (nella forma primitiva e nella forma neurogena - tipo Charcot Marie).

Dott. prof. Gastone Meldolesi
Direttore del Gabinetto Radiologico

Dott. Ugo Garretto
Medico interno

Una delle ricerche più fertili di risultati nel campo della radiologia applicata allo studio delle miopatie è senza dubbio l'indagine diretta sul tessuto muscolare. Argomento nuovissimo, sebbene in questi ultimi anni non pochi studi siano stati compiuti per definire l'aspetto radiologico di alcuni organi appartenenti alle parti molli (mammella, faringe, ecc.).

I contributi finora portati alla radiodiagnostica del tessuto muscolare si rivolgono infatti per la massima parte ai suddetti argomenti:

1) Accenni che qua e là troviamo per porre in guardia su eventuali errori di interpretazione di radiogrammi: velature originate specialmente in campo polmonare da inusitato sviluppo di ventri muscolari (sternocleidomastoideo, pettorale, ecc.); 2) dimostrazioni dell'importanza dell'immagine dello psoas nell'esame diretto dell'addome (in rapporto con varie affezioni delle vie urinarie o per l'apprezzamento di eventuali ascessi ossifluenti); 3) documentazioni di enfisema sottocutanei e intramuscolari; 4) reperti di parassiti della muscolatura (cisticercosi, trichinosi, ecc.). Oltre a ciò, e di maggiore inte-

(1) La direzione del lavoro spetta al prof. Meldolesi che ne ha anche curata l'espesizione.

resse in rapporto all'argomento da noi trattato, sono le poche nozioni circa l'aspetto fisiologico di alcune regioni più o meno caratteristiche, che si ritrovano ad es. nel capitolo riguardante le parti molli del classico trattato di Köler; le osservazioni di Milani e Sforza sulle dermatomiositi e sugli edemi e la casistica abbastanza ampia riportata qua e là sulla miosite ossificante (sia del tipo generalizzato progressivo di Wirchow, che del tipo parziale) sulle calcificazioni e ossificazioni muscolari secondarie a forme infiammatorie acute, ad ascessi ossifluenti, a lesioni traumatiche, nervose, ecc.

Manca tuttora quindi il più piccolo accenno a uno studio sistematico del tessuto muscolare in fisiologia e patologia, studio che uno di noi si propone di intraprendere.

L'attuale nota ha un compito più ristretto avendo noi preso in considerazione l'aspetto radiologico dei muscoli nelle due principali forme di miopatia. Esso si differenzia notevolmente dall'aspetto dei muscoli normali. E ciò in grazia ad un dato di fatto che, tecnicamente, può esser considerato condizione essenziale per uno studio radiografico delle parti molli. Usando cioè tecniche particolari, possiamo metterci in grado di sfruttare quelle minime differenze di densità e di numero atomico che determinano opacità diverse ad es. fra tessuto muscolare, grasso e connettivo. Ad accentuare tali differenze di opacità concorre anche il fattore vascolarizzazione, poichè sappiamo che il tessuto muscolare è enormemente più vascolarizzato degli altri due tessuti suddetti.

Enunciata questa possibilità ne possono esser facilmente valutate le conseguenze. Nel normale (in particolar modo negli arti) potremo avere figure raffrontabili a quelle che cadono sotto i nostri occhi nelle comuni dissezioni anatomiche delle stesse regioni, determinate da formazioni uniformi e regolari dei vari tessuti. Nei casi patologici invece, la maggiore o minore interposizione di grasso fra i ventri muscolari e ancor più i fatti di degenerazione grassa, di atrofia, di sclerosi, di cicatrizzazione associandosi in modo più o meno vario, giocheranno un ruolo di importanza grandissima per determinare variazioni dagli aspetti normali suddetti. Ci siamo domandati quindi se facendo ricorso alle nostre conoscenze di anatomia patologica, non sarebbe stato possibile dare un effettivo valore a ogni singolo quadro radiologico, onde averne in seguito una guida per valutare il grado delle alterazioni muscolari e la loro diffusione.

*
* *

Dato l'indirizzo del lavoro abbiamo creduto opportuno limitarci allo studio degli arti: in primo luogo per aggredire inizialmente i problemi propostici dal lato più semplice, evitando, dove possibile, cause di errore e di interpretazione; secondariamente perchè proprio gli arti hanno le parti molli costituite nella quasi totalità da tessuto muscolare e i muscoli degli arti sono sede delle maggiori alterazioni nelle affezioni morbose da noi studiate.

I radiogrammi relativi sono stati ottenuti con 2 tecniche diverse: con schermi o senza schermi di rinforzo. In ambedue i casi abbiamo adoperato radiazioni più molli di quelle che normalmente si usano per lo studio delle ossa, con intensità medie (dai 30 ai 40 m.) tempi di posa piuttosto lunghi (molto più lunghi non usando gli schermi) sviluppo incompleto del radiogramma il quale in definitiva deve risultare piuttosto grigio, senza troppi contrasti di tonalità.

L'aspetto delle varie immagini ottenute con queste due tecniche (alla prima delle quali fa cenno Castronovo in un suo lavoro) differisce alquanto.

Senza schermo per quanto riguarda le alterazioni muscolari si ottengono una molto maggior finezza di dettagli, una maggior precisione di particolari: al contrario usando gli schermi di rinforzo le singole immagini delle alterazioni si presentano molto più appariscenti sul radiogramma e quindi meglio apprezzabili a una esposizione. L'una e l'altra tecnica quindi sa dare risultati importanti, che, a nostro giudizio, possono trovare utilizzazioni a seconda della finalità che ci proponiamo.

* * *

Le nostre ricerche sono state condotte sopra un numero di soggetti che può considerarsi non piccolo, qualora si tenga conto della rarità delle forme morbose prese in esame. I vari casi sono stati divisi nelle 3 seguenti tabelle.

TABELLA I.

Malati di distrofia muscolare progressiva primitiva

Nome	anni	Stato morboso
1. A. Maria Luisa . .	12	Forma di media gravità, retrazioni, pseudoipertrofie ai polpacci
2. Beg. Armenio . .	5	Forma di media gravità, con atrofie marcate, retrazioni: già operato d'allungamento del tendine d'Achille
3. Bel. Oberto . . .	10	Forma di media gravità con pseudoipertrofie: da pochi mesi retrazioni
4. Cap. Guglielmo .	6	Forma di media gravità con pseudoipertrofie
5. Ch. Donato . . .	15	Forma non grave con atrofie modiche
6. Di Seb. Elio . . .	4	Forma iniziale, molto lieve
7. Di Pr. Massimo .	14	Forma molto grave; con atrofie. M. di Froelich
8. D'Ant. Secondo .	18	Forma di media gravità con pseudoipertrofie
9. De V. Carlo . . .	12	Forma molto grave con pseudoipertrofie. M. di Froelich
10. Feltr. Ennio . . .	9	Forma piuttosto grave con retrazioni da parecchi anni
11. Giunt. Giovanni .	15	Forma grave con pseudoipertrofie poco accentuate e retrazioni
12. Germ. Gaetano .	5	Forma grave con pseudoipertrofie
13. Giul. Vincenzo .	15	Forma gravissima, con atrofie accentuatissime e retrazioni serrate, da molti anni
14. Hint. Hans	25	Forma di media gravità, molto lenta, con atrofie
15. Le. Rita	8	Forma iniziale
16. Luc. Renato . . .	$6^1/_2$	Forma lieve
17. Rai. Caddeo . . .	11	Forma di media gravità con pseudoipertrofie molto accentuate
18. Ric. Sergio . . .	15	Forma grave con atrofie, e retrazioni da parecchi anni
19. Ros. Michele . .	6	Forma piuttosto grave con atrofie e retrazioni da parecchio tempo
20. Rus. Giacomo . .	6	Forma di media gravità con pseudoipertrofie
21. San. Mario . . .	23	Forma non grave, ad andamento lento, con modiche pseudoipertrofie, in stato di compenso
22. Tran. Ilario . . .	5	Forma piuttosto lieve

TABELLA II.

Malati di atrofia muscolare di origine neurogena tipo Charcot-Marie

Nome	anni	Stato morboso
1. Cam. Eduardo . .	17	Forma piuttosto grave con notevoli atrofie ai 4 arti. R. D. ai peronieri e al tibiale anteriore bilateralmente
2. Cam. Fedora . .	16	Forma piuttosto grave, con estese atrofie agli arti inferiori. R. D. ai peronieri bilateralmente
3. Mil. Bruno . . .	16	Forma di media gravità con atrofie ai 4 arti. Presente R. D.
4. Palm. Piero . . .	22	Forma lieve con qualche atrofia. Presente R. D. ai peronieri di destra
5. Palm. Eugenio .	24	Forma di media gravità con atrofie di medio grado specie agli arti inferiori. Presente R. D.

TABELLA III.

Famigliari di miodistrofici

1. A. Pierina	madre	del n. 1 (tabella I)
2. Ennio	fratello	
3. Fausto	fratello	
4. Lidia	sorella	
5. Chi. Grazia . . .	madre	del n. 5 (tabella I)
6. Felt. Maria	madre	del n. 10 (tabella I)
7. Luisa	sorella	
8. Elsa	sorella	
9. Giunt. Francesca.	madre	del n. 11 (tabella I)
10. Germ. Cristina .	madre	del n. 12 (tabella I)

Nella 1ª tabella abbiamo elencati 22 malati di distrofia muscolare progressiva primitiva e nella 3ª tabella alcuni dei loro famigliari. Abbiamo creduto utile studiare i muscoli degli arti di questi ultimi perchè, secondo i moderni concetti derivati dagli studi di Gino Meldolesi (della nostra scuola) a fondamento della distrofia muscolare progressiva si deve distinguere una diatesi miopatica, sul terreno predisponente della quale possono manifestarsi successivamente (per cause varie) alterazioni della struttura e della funzionalità del pancreas, alterazioni che alla lor volta, in seguito ad intervenuta carenza proteica, provocano la comparsa di quel complesso di fatti che costituiscono il quadro della malattia conclamata progressiva.

La diatesi miopatica è costituita da una minorata capacità funzionale del sistema muscolare, di origine congenita, legata ad alterato ricambio del pigmento muscolare (mioglobina) [la fibra cioè non è capace di tener fissato nella sua compagine il pigmento, che ha un'importanza fondamentale nell'anabolismo e nel catabolismo del muscolo]. È trasmissibile secondo le leggi della ereditarietà con il cromosoma X.

Quindi nelle famiglie dei miopatici si riscontrano:

1) individui affetti da distrofia muscolare progressiva primitiva;

2) individui sani;

3) individui non malati ma con diatesi miopatica (ricambio mioglobinico alterato).

I famigliari che abbiamo raccolto nella nostra statistica sono in parte normali e in parte con diatesi miopatica. Questi ultimi (come vedremo) pre-

sentano un aspetto della muscolatura che si differenzia sia da quello normale, sia da quello malato.

Accanto alla distrofia muscolare progressiva primitiva abbiamo preso in esame l'atrofia del neurogeno di Charcot Marie (5 casi della tab. 2ª). Questa malattia presenta clinicamente alterazioni muscolari molto simili a quelle della miopatia primitiva, ma non diffuse a tutta la muscolatura del soggetto. Esse sono cioè legate a corrispettive lesioni di nervi periferici che nella grandissima maggioranza dei casi si manifestano all'indagine elettrica con reazioni di tipo degenerativo. Non vi si osservano segni di alterato ricambio mioglobinico, nè mai alterazioni della secrezione esterna del pancreas.

* * *

Come abbiamo più sopra accennato, per potere interpretare correttamente i reperti radiografici dei quali ci occupiamo, è necessaria la conoscenza delle alterazioni anatomiche — macroscopiche — che si riscontrano all'esame della muscolatura in queste particolari forme morbose.

È noto che nella distrofia muscolare progressiva si osservano, a carico dei muscoli 2 tipi di alterazioni, caratterizzati rispettivamente da atrofia e da pseudo-ipertrofia.

Nelle forme pseudo-ipertrofiche l'esame macroscopico mostra masse muscolari grosse ma scolorite, grigiastre, color carne di pesce, per deficenza di mioglobina, spesso giallastre e pastose come masse di tessuto adiposo; nelle quali però si può riscontrare ancora la presenza di tessuto muscolare. In qualche caso si osserva la coesistenza di strie giallastre di infiltrazione grassa alternate con strie rossastre di tessuto muscolare residuo; in tal modo la normale struttura fascicolata si conserva con una certa precisione.

Si ha pertanto una ipertrofia di connettivo interstiziale iperplastico con lipomatosi interstiziale che viene a sostituire i fasci muscolari atrofizzati.

È stato accertato da recenti studi di Gino Meldolesi che il tessuto grasso, progressivamente chiamato a sostituire il tessuto muscolare (tessuto grasso di sostituzione) è di tipo eterogeneo al soggetto. Tale constatazione però non può avere alcuna correlazione con dati rilevabili radiologicamente, in quanto questo mezzo di indagine ha limiti di possibilità ben precisi che non coincidono con quelli della chimica e dell'istologia.

Nelle forme ipotrofiche si ha diminuzione di volume del muscolo che presenta un colorito roseo pallido con tendenza al grigiastro. Fra i vari fasci muscolari si trovano zone in cui il tessuto funzionante è completamente scomparso ed è sostituito da connettivo visibile bene macroscopicamente sotto forma di tralci fibrosi, strie, chiazze. Le lesioni variano da muscolo a muscolo sia per l'intensità che per il tipo, trovandosi spesso in uno stesso soggetto muscoli pseudo-ipertrofici e muscoli atrofici.

Nell'atrofia muscolare di origine neurogena tipo Charcot Marie le alterazioni anatomiche macroscopiche della muscolatura sono molto simili a quelle che si osservano nei casi di distrofia muscolare progressiva primitiva tipo ipotrofico, ad eccezione del colorito del tessuto muscolare, che non appare pallido, ma rosso come di norma.

E cioè i muscoli colpiti, vi si presentano atrofici, notevolmente diminuiti nella loro massa, con riduzione di volume dei fasci muscolari e proliferazione connettivale interfascicolare: i muscoli non colpiti hanno aspetto anatomico (macroscopico e microscopico) perfettamente normale.

Non è conosciuto ancora alcun reperto anatomo-patologico riguardante il tessuto muscolare di soggetti con diatesi miopatica.

*
* *

Prima di addentrarci a descrivere i vari aspetti radiologici delle alterazioni riscontrate a carico della muscolatura delle malattie prese in esame, dobbiamo accennare al quadro caratteristico dei muscoli normali.

La novità dello studio propostoci, l'assenza di una letteratura che definisca esaurientemente l'aspetto radiologico delle parti molli in fisiologia, ci hanno imposto di iniziare le nostre ricerche con un'ampia indagine (sul normale), delle stesse regioni che ci hanno servito per lo studio ulteriore nel campo patologico (usando, si intende, i medesimi accorgimenti radiografici).

I risultati ottenuti possono esser così sintetizzati:

Il muscolo normale appare all'indagine radiologica di aspetto compatto, di densità uniforme, variabile solo in rapporto più che altro con lo spessore.

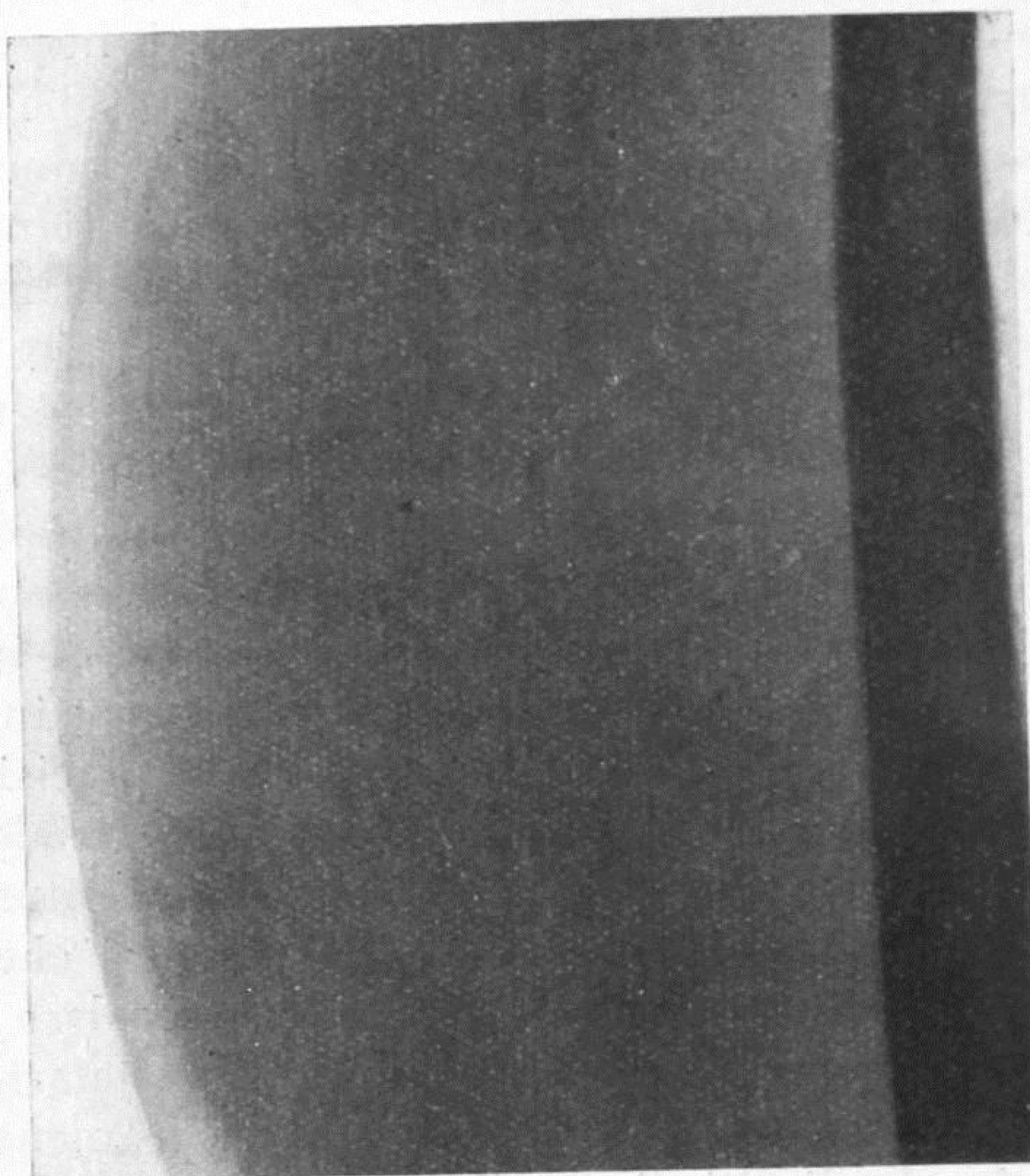


Fig. 1. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba in soggetto normale.

Si osservano i vari ventri muscolari ben disegnati, a volte anche l'immagine dei tendini e dei vasi (v. fig. 1) anche senza mezzi di contrasto.

Per una esatta lettura dei radiogrammi bisogna tener molto presente, come si comprende, l'anatomia normale della regione, per non prendere come immagini patologiche le formazioni tendinee o aponeurotiche, le quali con il loro incrociarsi possono dar luogo a figure di fascicolatura che, come vedremo, sono caratteristiche di alcune lesioni muscolari; occorre inoltre tener presente le caratteristiche figure (messe in evidenza già per la maggior parte da Köhler) di immagini trasparenti che si osservano sopratutto in vicinanza delle grandi articolazioni.

Una ad esempio delle regioni più caratteristiche, ma che non è stata studiata da quell'A. è costituita dalla regione ascellare, vista in proiezione antero posteriore.

In questa noi sappiamo perfettamente che si incrociano tutti i tendini d'inserzione del tricipite brachiale, grande e piccolo rotondo, pettorali grande e piccolo, grande dorsale, sopra e sotto spinoso, sotto scapolare, ecc.

Le immagini di tutti questi tendini, incrociandosi in varia misura, danno

luogo a sovrapposizioni di ombre chiare e scure che vanno attentamente studiate.

Il sottocutaneo si distingue per una maggior trasparenza, per una maggior uniformità d'ombra.

Negli individui notevolmente adiposi si percepiscono con maggior dettaglio i vari ventri muscolari, in quanto fra un muscolo e l'altro si ha una interposizione di tessuto adiposo che ha, come abbiamo detto, una densità inferiore a quella del tessuto muscolare. In queste persone lo spessore del sottocutaneo è enormemente aumentato; l'aspetto dei vari ventri muscolari è però normale. Infatti anatomicamente, mentre si trova un aumento del tessuto adiposo interposto fra muscolo e muscolo (il che, per il maggior contrasto ci permette di vederli meglio delimitati), non si riscontrano in seno al tessuto muscolare alterazioni di struttura (v. fig. 2).

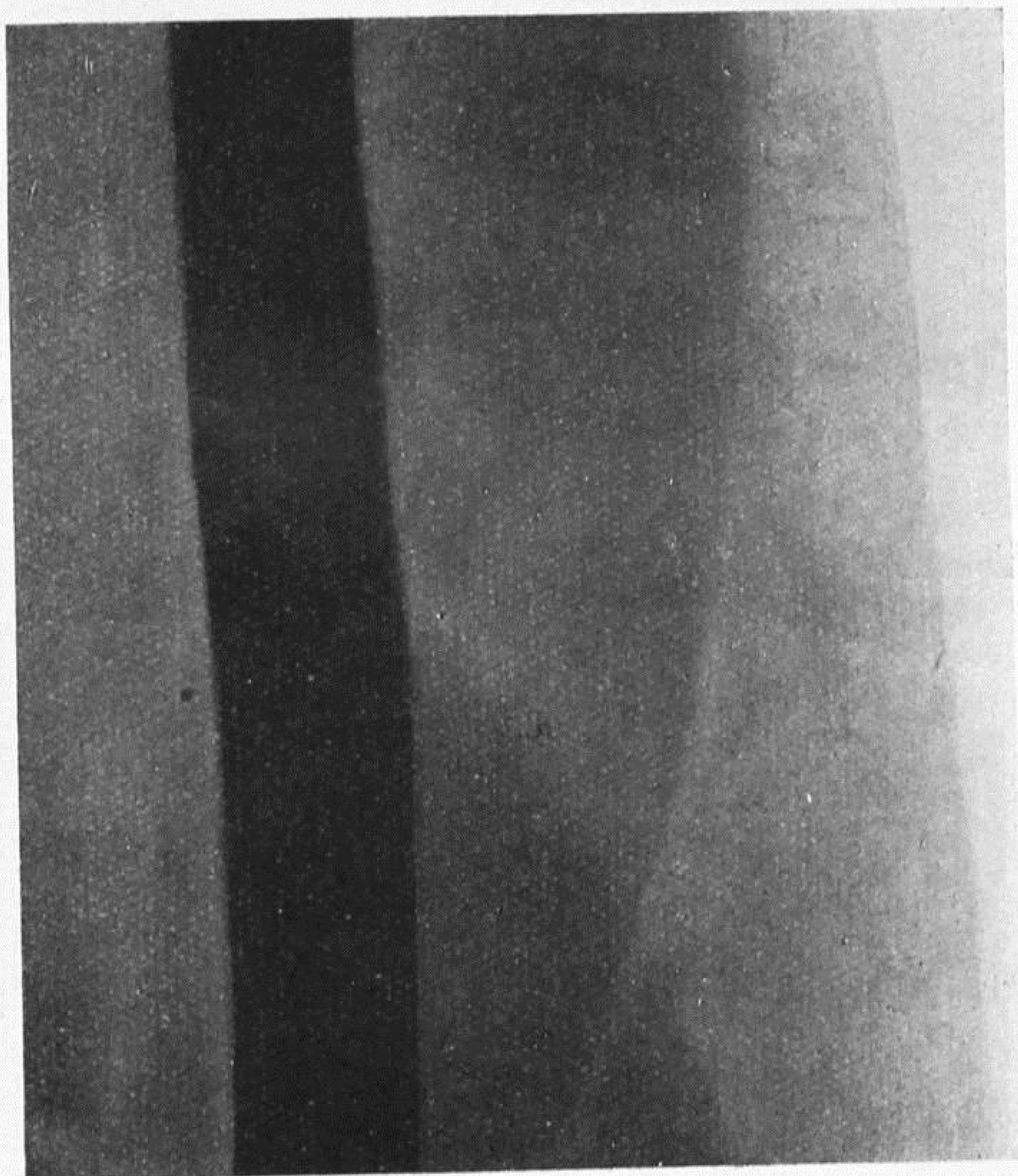


FIG. 2. — Aspetto radiologico dei muscoli del braccio in soggetto fortemente adiposo.

La contrazione muscolare in sè stessa sembra non produca un aumento dell'opacità del tessuto ai raggi X. In alcuni muscoli si riscontra un lieve aumento di opacità, il quale però è dovuto solamente all'aumento di spessore che si produce nel muscolo contratto in rapporto con l'accorciamento. Quindi l'aumento di opacità è più che altro in rapporto con la struttura del muscolo, con il decorso dei suoi fasci e delle sue inserzioni rispetto all'incidenza del fascio di radiazioni che lo colpiscono.

*
* *

Nei casi di distrofia muscolare progressiva primitiva l'aspetto radiologico dei muscoli si diversifica nettamente da quello osservato nei normali. I vari ventri muscolari infatti nei miodistrofici primitivi sono solcati da linee rette trasparenti, per lo più sottili, a contorni ben definiti. Tali immagini lineari, sono in genere di spessore uniforme per uno stesso malato e uno stesso muscolo e seguono, con evidente regolarità, la normale disposizione dei fasci muscolari, essendo di solito fra loro equidistanti. L'aspetto gene-

rale che i muscoli assumono per la loro presenza è facilmente individuabile; potrebbe esser denominato aspetto fascicolato. Esso può esser considerate come al fondamento della lesione distrofica e si trova più o meno evidente in tutta la muscolatura degli arti di ogni miodistrofico primitivo (v. fig. 3 e 4).

Particolare attenzione merita l'aspetto radiologico dei muscoli pseudoipertrofici. Questo quadro radiologico è in parte accennato da Milani e Sforza in una lor diagnosi radiologica differenziale con gli edemi. In questi casi noi abbiamo riscontrato sempre una fascicolatura a bande trasparenti più delicate, più sottili e ravvicinate, d'un'uniformità perfetta per tutta la lunghezza dei ventri muscolari. Osservandosi spesso le pseudoipertrofie ai muscoli del polpaccio, ed essendo fra i due ventri muscolari dei gemelli un rafe che radiograficamente dà pure un'immagine traspa-

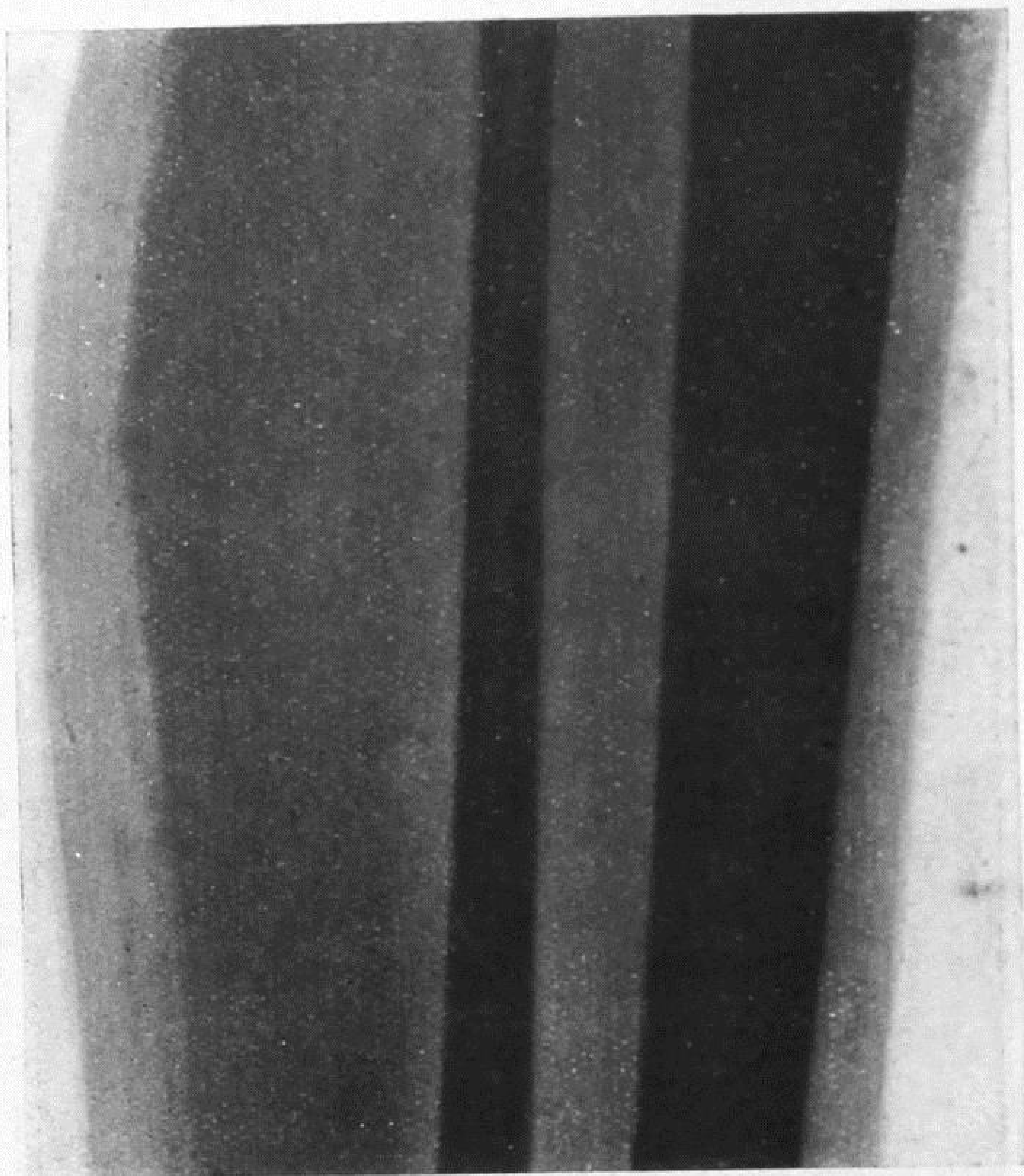


Fig. 3. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nella distrofia muscolare progressiva primitiva (tecnica con schermi di rinforzo).

rente, si determina nel complesso (fra questo e la fascicolatura dei 2 ventri muscolari) una figura negativa perfettamente rassomigliante ad una spina di pesce (immagine a spina di pesce) (v. fig. 5).

L'aspetto fascicolato si osserva anche nelle forme atrofiche; però in genere le varie bande trasparenti vi sono meno delicate, mentre i ventri muscolari si presentano più sottili, e di scarso spessore rispetto al normale.

Esaminando in questi casi i muscoli della gamba (che più si prestano) in proiezione antero-posteriore, possiamo con facilità osservare che le varie figure dei muscoli sono tempestate da un notevole numero di immagini trasparenti rotondeggianti, per lo più della grandezza di una capocchia di spillo. I vari muscoli quindi appaiono come finemente bucherellati o cribrati.

Questa minutissima cribratura probabilmente non è che la proiezione in antero-posteriore dell'aspetto fascicolato osservato in laterale; poi che le varie bande trasparenti (cambiando la proiezione) vengono prese d'infilata dal fascio dei raggi X.

Quando le immagini trasparenti di cribratura si moltiplicano e si fanno

più grandi (e ciò nei casi più gravi) il tessuto denso muscolare assume un aspetto grossolanamente areolare o reticolare.

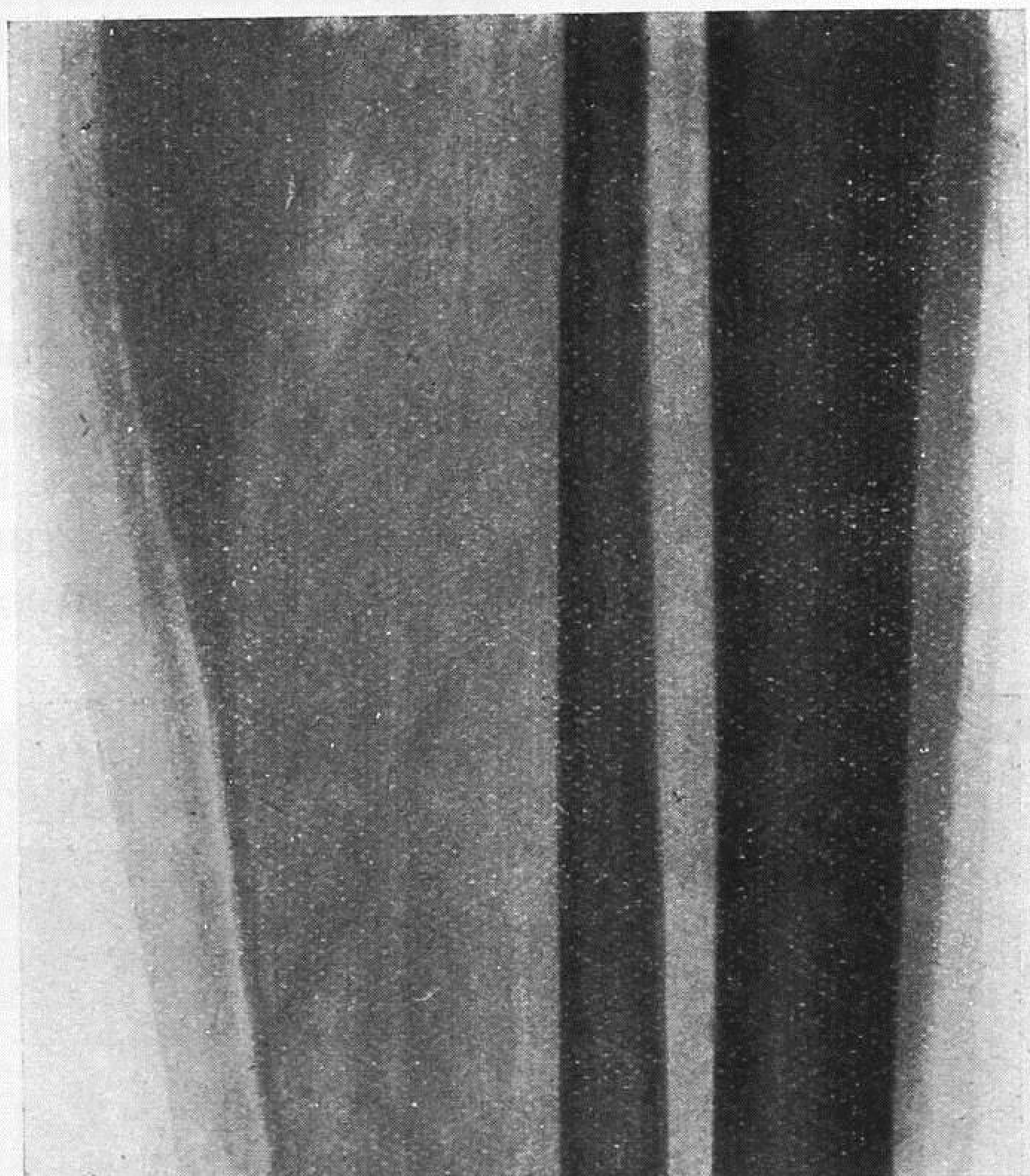


Fig. 4. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nella distrofia muscolare progressiva primitiva (tecnica senza schermi di rinforzo).

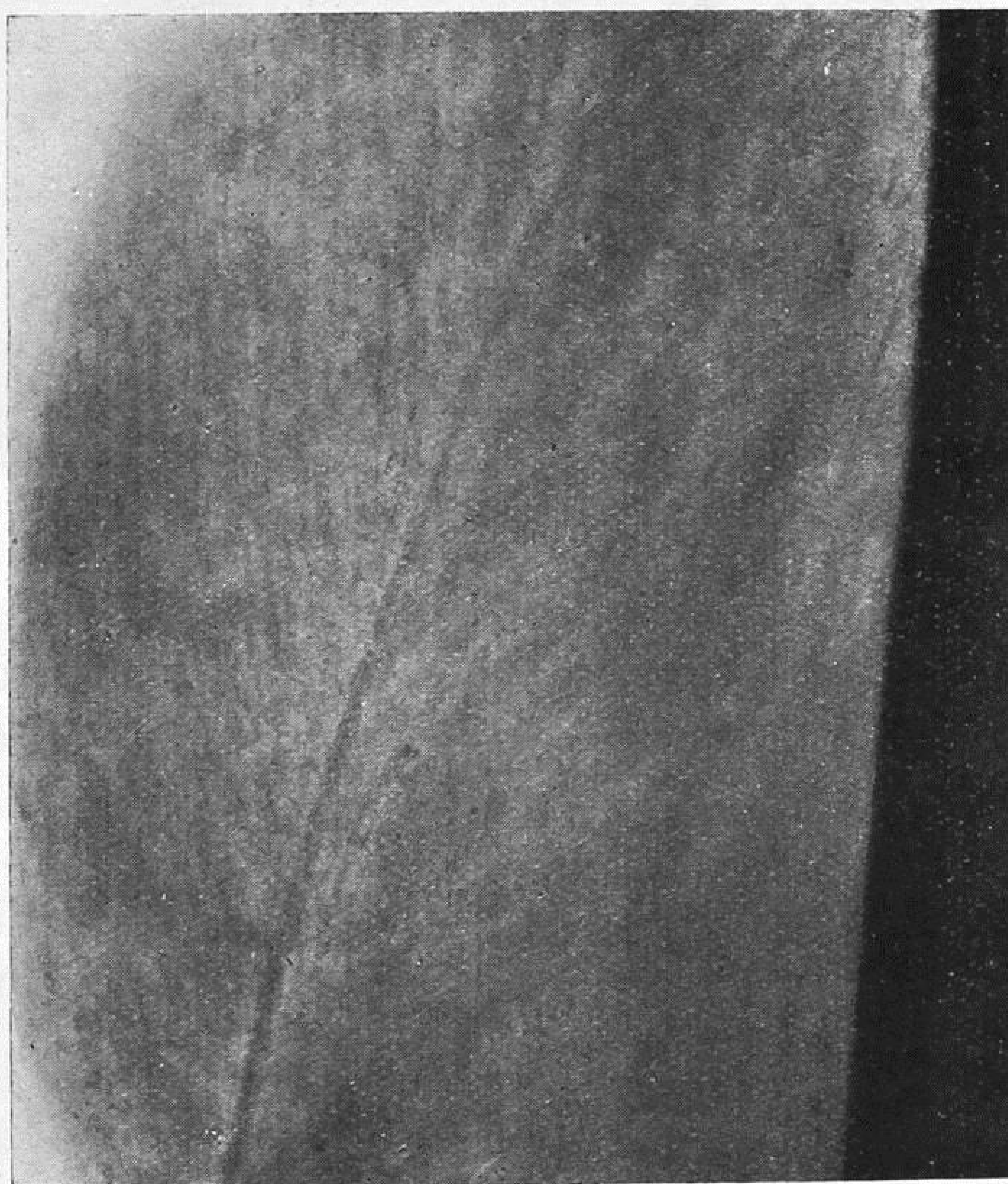


Fig. 5. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nella distrofia muscolare progressiva primitiva, stadio di pseudoipertrofia.

Nei casi ancor più gravi di forma atrofica abbiamo anche in proiezione antero-posteriore la presenza di strie oblique negative le quali appaiono tanto più grossolane quanto più il muscolo è alterato. Però anche in questi casi si

nota una certa regolarità, una certa equidistanza tra banda e banda in relazione sempre ad un determinato muscolo.

In tutti i casi esaminati di miopatia primitiva si nota anche un evidente spessore del sottocutaneo che ha una trasparenza molto superiore al tessuto muscolare.

Data la diversità delle alterazioni che si possono riscontrare fra muscolo e muscolo, nello stesso radiogramma possiamo ottenere per un ventre muscolare un aspetto cribrato, per un altro un aspetto fascicolato. In ogni caso la caratteristica dell'immagine radiologica di questa lesione muscolare è la relativa uniformità ed equidistanza delle varie figure negative che si osservano.

Un'ultima osservazione riveste a nostro parere un'importanza notevole dal lato teorico. In tutti i casi di miopatia le masse muscolari sono, a parità

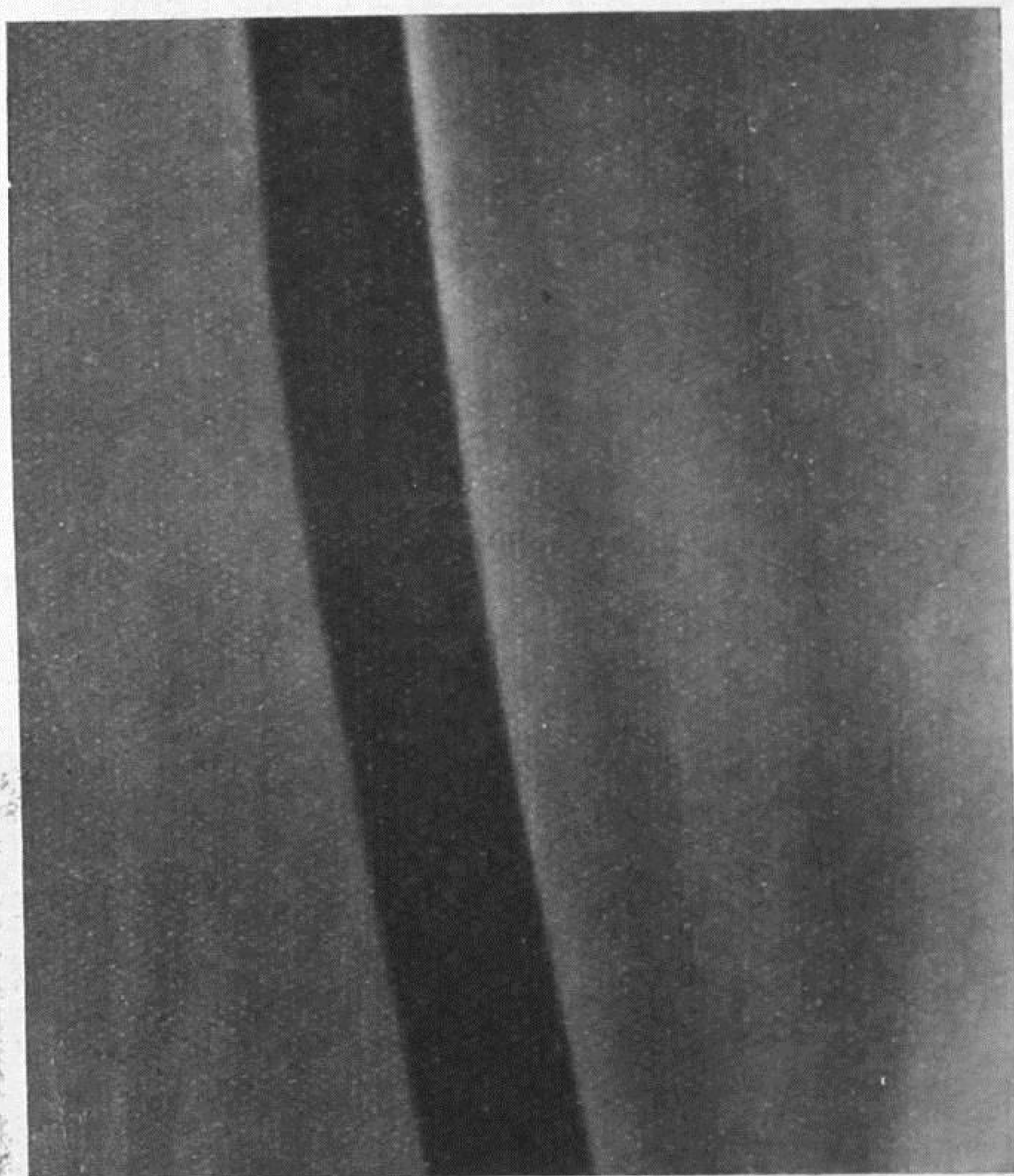


Fig. 6. — Aspetto radiologico dei muscoli del braccio nella distrofia muscolare progressiva primitiva.

di spessore, molto più radiotrasparenti sia dei muscoli normali, sia di muscoli colpiti da altri tipi di lesione. Questo si può quasi certamente mettere in rapporto col fatto che i muscoli in tali casi presentano una notevole deficenza di pigmento muscolare, quindi deficenza di ferro.

Pur tuttavia le differenze di struttura come abbiamo visto si mantengono, e abbiamo ugualmente sfumature di opacità fra tessuto muscolare e grasso (v. fig. 6).

*
* *

Nell'atrofia muscolare tipo Charcot-Marie, forma considerata dalla maggior parte degli AA. come di passaggio fra la miopatia primitiva e le miopatie neurogene o mielogene, si hanno pure reperti interessanti. In questi casi gli aspetti radiologici anormali sono localizzati ai muscoli che clinicamente dimostrano di esser lesi, nel senso che, a differenza della miopatia primitiva (in cui come s'è detto l'esame sistematico dimostra quasi sempre lesioni muscolari più o meno evidenti, anche in muscoli che clinicamente potrebbero

apparire indenni) nello stesso soggetto non è infrequente osservare dei ventri muscolari ad aspetto normale.

Sui muscoli colpiti osserviamo figure ad aspetto fascicolato, e ad aspetto cribrato, come nella miopatia primitiva; però in questi casi, in linea generale, tali immagini si presentano molto più grossolane, e meno uniformi per ogni muscolo leso. Accanto a bande trasparenti di notevole spessore, ne vediamo di sottili, alternate fra loro da tratti più o meno ampi, a densità maggiore (tessuto muscolare funzionante). Le bande più ampie (siano esse trasparenti o piuttosto opache) presentano per lo più una intensa tempestatura di minute immagini puntiformi, più dense se la banda è trasparente, più trasparenti nel caso inverso (v. fig. 7).

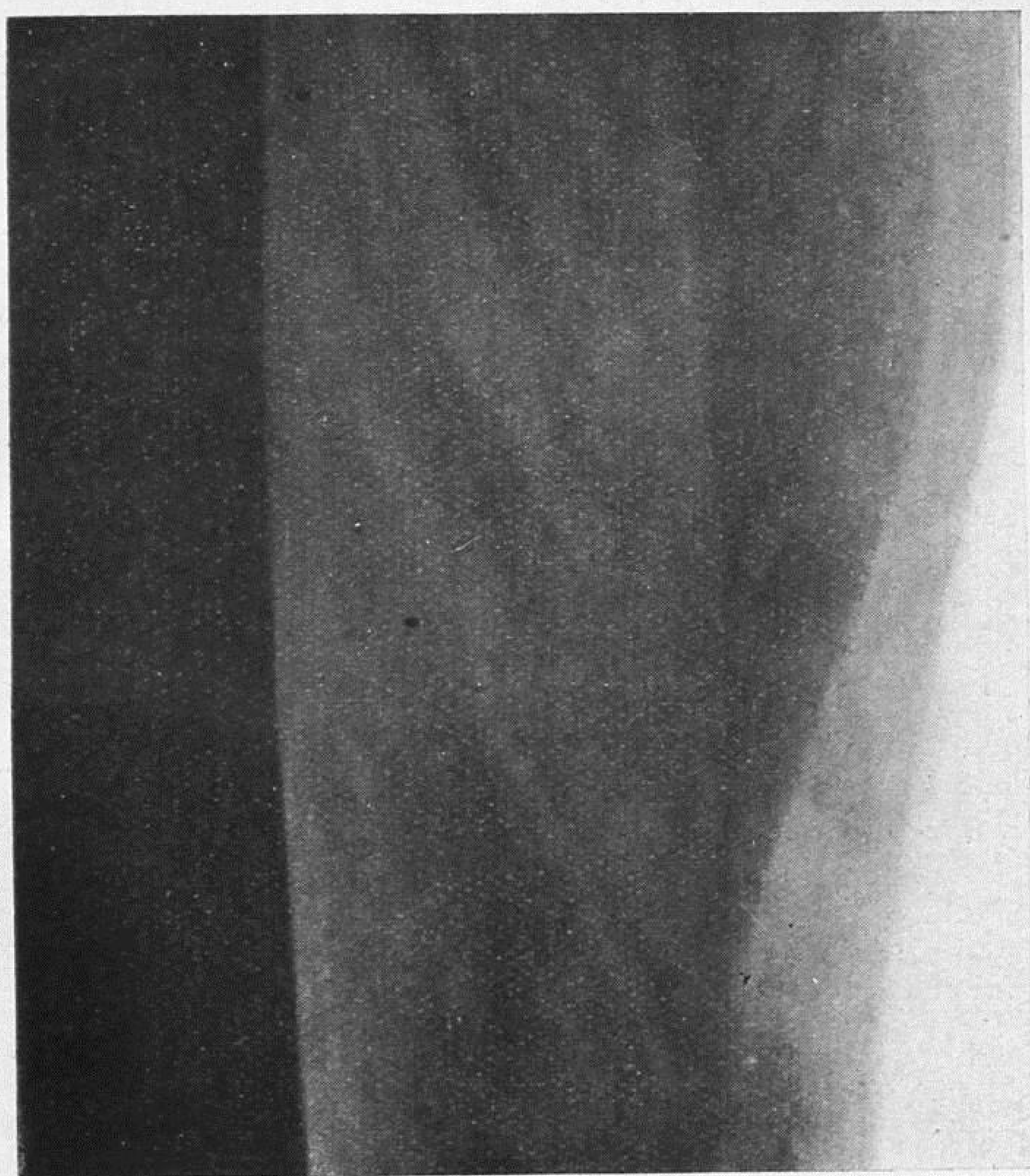


Fig. 7.

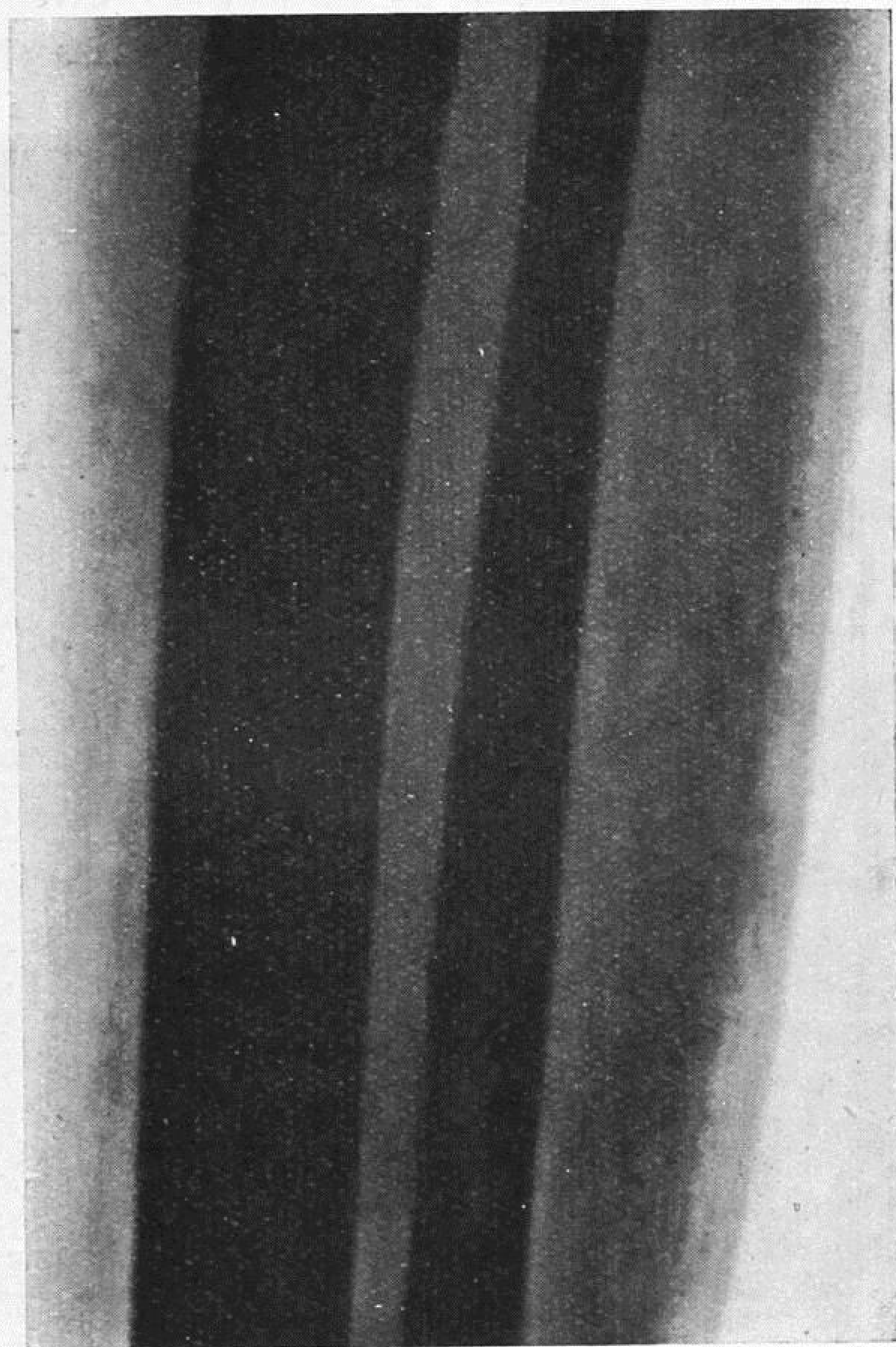


Fig. 8.

Fig. 7. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nell'atrofia muscolare tipo Charcot-Marie (proiezione latero-laterale).

Fig. 8. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nell'atrofia muscolare tipo Charcot-Marie (proiezione antero-posteriore).

Anche in questi casi si osserva che a seconda della direzione dei fasci muscolari rispetto al fascio incidente, l'aspetto fascicolare muta in quello cribrato. Solo che essendo nell'atrofia tipo Charcot Marie in genere gli spazi chiari più ampi, il tessuto muscolare residuo determina quasi sempre quel complesso d'immagini grossolanamente e irregolarmente reticolari che abbiamo già descritto. Esse però hanno contorni molto più sfumati di quanto non si osservi nella distrofia primitiva. Quest'ultima constatazione è forse da metter in rapporto con la possibilità di maggior copia di radiazioni secondarie da parte del muscolo malato di atrofia d'origine neuromiogena, il quale, conservando una normale quantità di mioglobina, è più ricco di ferro di quanto non sia quello malato di miopatia primitiva. Difatti a parità di volume, conserva ai raggi X opacità maggiore (v. fig. 8).

Riassumendo: rispetto alla distrofia muscolare progressiva, l'atrofia tipo Charcot-Marie si differenzia per maggiore localizzazione delle lesioni e maggiore grossolanità e irregolarità di reperto.

Tra i famigliari (dei miodistrofici primitivi) presi in esame vennero distinti i portatori di diatesi miopatica, dai normali, mediante un doppio esame, chimico ed elettrodiagnostico. I diatesici presentano infatti creatinuria da un lato, e reperti cronaximetrici alti dall'altra; non però alterazioni della secrezione esterna del pancreas. Il loro aspetto è perfettamente normale, la loro capacità lavorativa conservata.

All'esame radiologico si osservano a carico della muscolatura i seguenti dati caratteristici: 1) il tessuto muscolare sembra leggermente più trasparente, a parità di spessore, che di norma; 2) i vari ventri muscolari sono molto meglio disegnati di quanto non si potrebbe prevedere dallo stato di

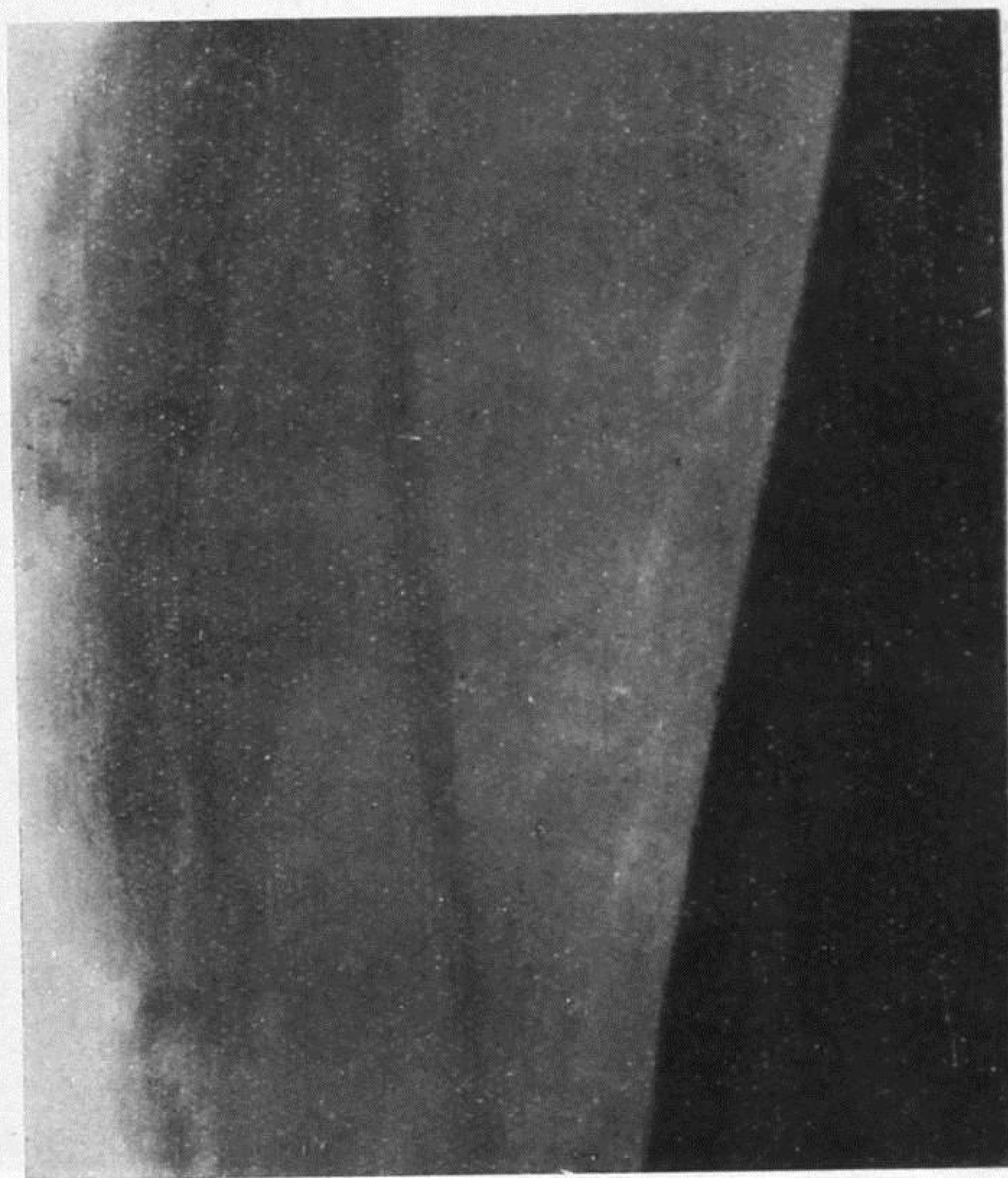


Fig. 9. — Aspetto radiologico dei muscoli della gamba nei soggetti con diatesi miopatica.

grassezza del soggetto; 3) inoltre, lungo le linee di separazione dei fasci muscolari si apprezzano distintamente delle piccole chiazzette più trasparenti, di varia grandezza, irregolari, per lo più allungate o fusate, che, in un certo qual modo, costituiscono, nel loro insieme, uno stadio precedente alla fascicolatura. Nel complesso i contorni di queste immagini trasparenti sono piuttosto sfumati.

Come ben si comprende, e come già abbiamo detto, fra questi pazienti, da noi osservati alcuni non hanno diatesi miopatica (hanno cioè assenza di creatinuria, reperto cronaximetrico normale, ricambio emoglobinico pure normale). In essi l'aspetto dei muscoli è apparso perfettamente normale. Le figure 10 e 11 mostrano l'aspetto radiologico della metà inferiore dei muscoli dei polpacci di A. Pierina e di A. Lidia (madre e sorella della miodistrofica A. Maria Luisa). La seconda di queste presenta anche i segni clinici della diatesi miopatica e ha un reperto innormale della muscolatura (fig. 11). La prima non presenta alcun segno di diatesi e ha un reperto radiologico dei suoi muscoli perfettamente normale.

*
* *

I fatti riportati richiamano l'attenzione in primo luogo sull'importanza che può assumere un esame accurato della muscolatura eseguito con i raggi Roentgen.

Infatti con questo mezzo, di fondamentale importanza diagnostica, abbiamo visto come si possa dimostrare non solo l'esistenza di un'alterazione muscolare, ma anche la maggiore o minore estensione di tale alterazione.

Lo studio comparativo dei dati radiologici con quelli anatomici rivela che nelle parti molli degli arti le aree più opache sono dovute a tessuto muscolare, quelle più chiare a tessuto adiposo (in quanto la loro trasparenza è uguale a quella del sottocutaneo), mentre le aree di media intensità son dovute a connettivo.

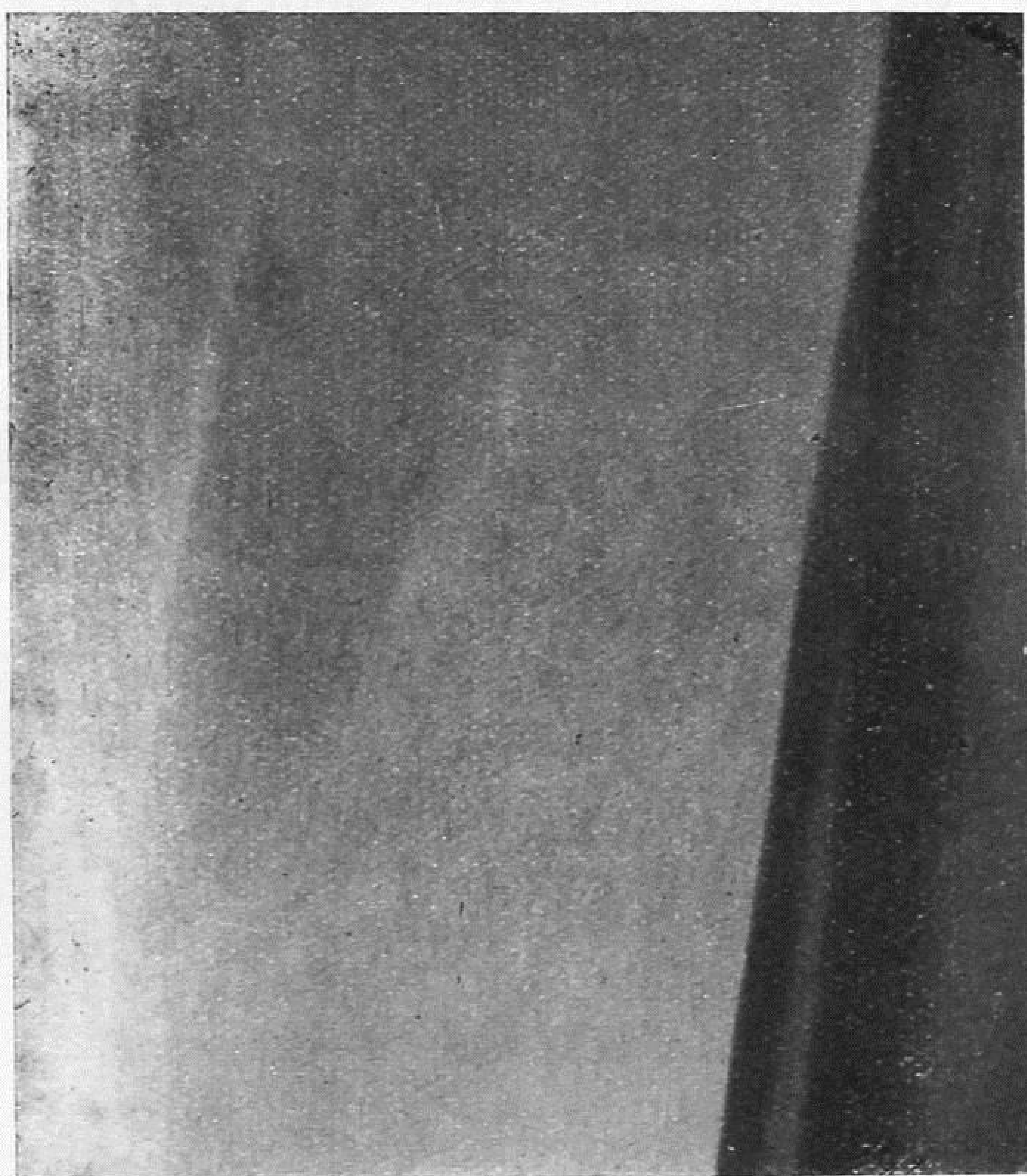
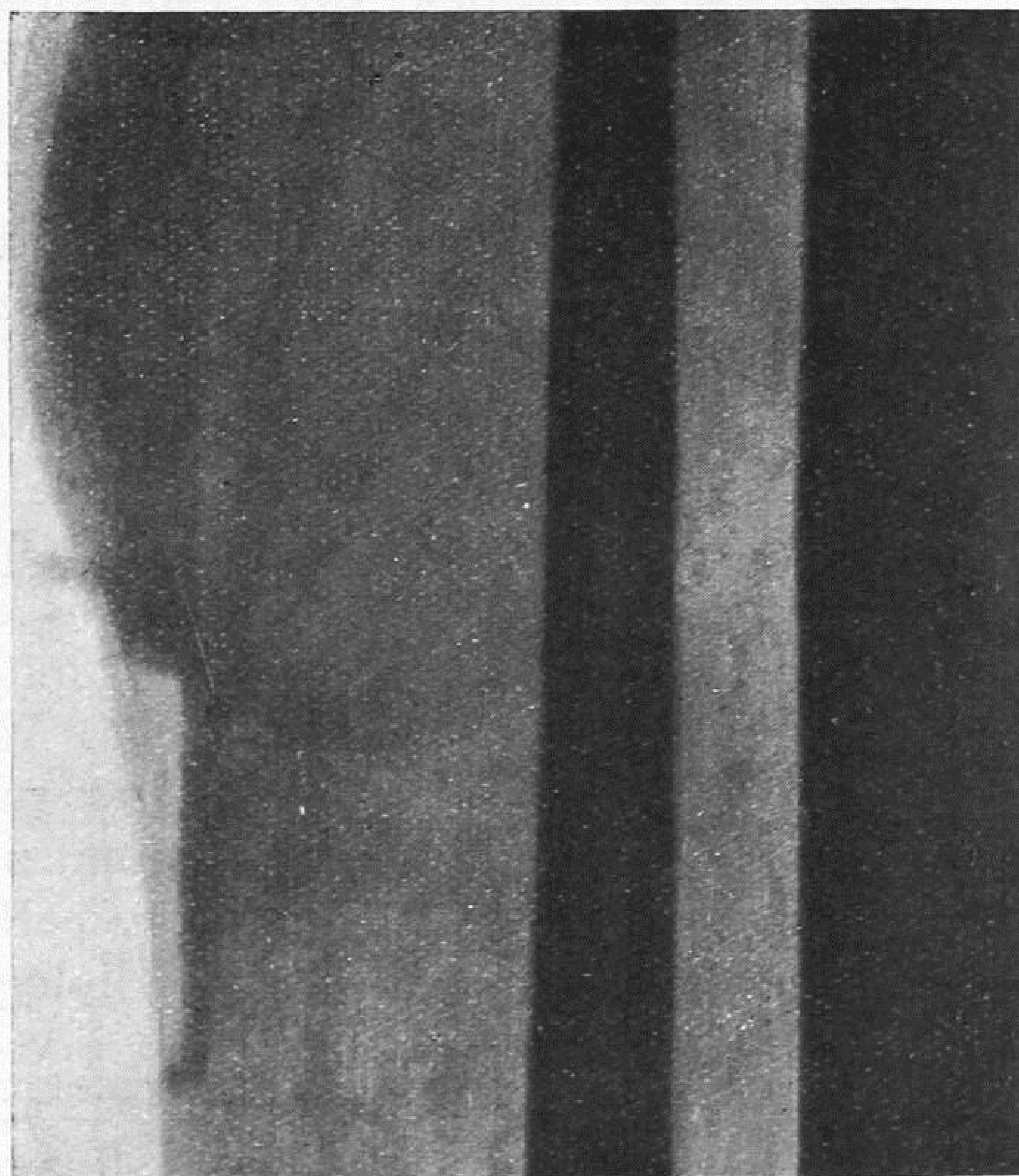



Fig.. 10-11. — Radiogrammi dei muscoli del polpaccio in madre (fig. 10) e figlia (fig. 11): la prima, normale, la seconda con diatesi miopatica. (In quest'ultima è ben visibile l'immagine di una grossa cicatrice).

L'associarsi di tali immagini in un modo o in un altro ci dà delle figure che possono permetterci di valutare a colpo d'occhio, l'entità della lesione, non solo in rapporto al volume, alla grandezza del muscolo colpito, alla regolarità o meno dei suoi contorni (fatti di sclerosi, alterazioni a tipo estrinseco, esiti di traumi, ematomi, ascessi, ecc.) ma anche rispetto a determinate alterazioni della sua struttura, ed alle caratteristiche anatomo-patologiche della lesione (degenerazione grassa, sclerosi, ecc.), all'entità e alla localizzazione di queste alterazioni. Come vedremo in un prossimo lavoro di uno di noi (del quale sono già avanzate le ricerche), la miopatia primitiva e, in minor grado, l'atrofia muscolare del tipo Charcot-Marie presentano un aspetto radiologico che si differenzia abbastanza bene da quelli delle lesioni, anche gravi, secondarie a forme nervose; e ciò per la grossolanità delle alterazioni, l'irregolarità e la diversa distribuzione dei reperti in quest'ultime. Tuttavia non ci sentiremmo di poter affermare che il quadro radiologico fornito da quelle particolari forme morbose sia caratteristico come non ne è

caratteristico il quadro anatomo-patologico, sopratutto macroscopico ad eccezione del colore dei muscoli nella primitiva. Come si riscontra in quasi tutte le indagini radiologiche, anche nello studio della muscolatura, molto difficilmente noi potremo raggiungere un giudizio di natura; quasi sempre un giudizio di estensione, di gravità e di localizzazione, dati che pur sono di interesse notevolissimo nello studio delle affezioni muscolari sistemiche. L'esame radiologico infine col mettere in evidenza i punti maggiormente lesi, ci potrà guidare in ulteriori ricerche funzionali (esame elettrodiagnostico e cronassimetrico), ma sopratutto sarà indispensabile, prima di qualsiasi intervento, a scopo ortopedico, per un giudizio esatto sullo stato residuale dei muscoli maggiormente colpiti e sulle loro capacità funzionali future.

Quanto al problema di una eventuale diagnosi differenziale fra miopatia primitiva e atrofia tipo Charcot-Marie, varî dati radiologici potrebbero essere utilmente sfruttati. La cosa non è priva di interesse, in quantochè spesso la diagnosi è difficile; ma è importante sopra tutto per il diverso trattamento da istituire. Ora, nell'un caso osserveremo alterazioni diffuse a tutta la muscolatura, dove più dove meno evidenti; nell'altro localizzate ai soli muscoli che anche clinicamente appaiono colpiti dal processo neuromiogeno. Un altro segno che forse in pratica sarà piuttosto difficile da apprezzare, ma che tuttavia riveste una grandissima importanza dal lato teorico, è rappresentato dal fatto che il tessuto muscolare nella miopatia primitiva presenta una maggior trasparenza ai raggi X, rispetto ad uguale spessore di tessuto nel normale e negli altri stati distrofici. È questa una riprova radiologica dell'alterato ricambio mioglobinico nella distrofia muscolare progressiva primitiva. Non essendo infatti la fibra muscolare capace, in questa particolare forma morbosa, di tener fissato il pigmento (che contiene ferro come l'emoglobina) ne presenta sempre una quantità inferiore al normale; onde il colore rosa pallido del tessuto al taglio anatomico, e la minore opacità al controllo radiologico. Le figure radiologiche fondamentali nelle due forme morbose sono invece quasi uguali, in relazione a quanto è conosciuto dall'anatomia patologica; e differiscono soltanto per la delicatezza delle immagini trasparenti, la finezza dei particolari di queste, la regolarità della loro disposizione, segni caratteristici della miopatia primitiva. Non si può pertanto non riconoscere che per quanto riguarda questi ultimi sintomi, il giudizio differenziale si dovrebbe basare soltanto sopra un complesso di sfumature, di valore molto limitato.

Importantissimi, sia dal lato dello studio dei problemi connessi alla patogenesi dell'affezione morbosa, sia da quello di una rapida discriminazione dei soggetti con diatesi miopatica, sono, a nostro parere, i risultati ottenuti con l'osservazione dei famigliari dei miodistrofici primitivi. L'indagine radiologica diretta della muscolatura, sostituendosi in vivo al controllo anatomico macroscopico, offre in questi casi una nuova prova dell'esistenza della diatesi miopatica, trasmissibile ereditariamente. La sintomatologia della diatesi stessa si arricchisce di un nuovo elemento di giudizio, oltre a quelli forniti dalla ricerca della creatinuria, dai risultati delle indagini sul ricambio emoglobinico, dal controllo cronaximetrico (il quale rivela qua e là presenza di cronaxie alte). Non è chi non veda però come la radiografia muscolare e la ricerca della creatinuria costituiscano i mezzi di ricerca più semplici e più rapidi. Essi, controllandosi a vicenda, potranno rendere più facile la

discriminazione dei ceppi portatori di diatesi, da quelli indenni da qualsiasi minorazione, nelle varie famiglie di miodistrofici (1).

RIASSUNTO.

Gli AA. valendosi della radiografia diretta dei muscoli degli arti (eseguita mediante tecniche particolari), hanno studiato l'aspetto radiologico della muscolatura nei normali, nei malati di atrofia muscolare neurogena tipo Charcot-Marie, e di distrofia muscolare progressiva primitiva, e infine nei portatori di diatesi miopatica. Sono riusciti a mettere in evidenza una correlazione strettissima fra alterazioni muscolari e reperti radiologici, in quanto questi si possono riportare ai quadri anatomopatologici rispettivi; a constatare nei diversi casi radiologicamente l'entità, l'estensione, la localizzazione delle alterazioni stesse; e nei parenti dei miodistrofici primitivi a sceverare anche radiograficamente i portatori di diatesi miopatica dai soggetti indenni.

BIBLIOGRAFIA.

BARBACCI. Radiologia Medica, 1933, fasc. 7, p. 259.
BENASSI. Rivista di rad. e fis. med., 1931, v. 3.
BONOME. In FOÀ. *Trattato di Anatomia patologica*. U.T.E.T., 1921.
BRUNETTI. Quaderni di radiologia, 1930.
CARONIA. La pediatria, 1918, fasc. 3.
CASTRONOVO. Quaderni di radiologia, 1930 fasc. 1.
CASUCCIO. La chirurgia degli organi del movimento, 1933, f. 18, p. 569.
CEBBA. Radiologia medica, 1933, fasc. 20, p. 1437
CHIZZOLA. Ibid., 1929, fasc. 16.
ID. Atti 1° Raduno Radiol. Veneto-Emilia-Toscana, 1931.
DE BONIS. Gazz. Intern. di med. e chir., 1933, fasc. 41.
FECI. Osped. di Bergamo, 1933, fasc. 3.
FIORENTINI. Arch. d'Ortopedia, 1933, fasc. 49.
KAUFMANN. *Anat. Patologica Speciale*. Vallardi, 1929.
KOHLER. *Limiti del normale e inizii del patologico in Röntgen diagnostica*. Ediz. Sperling e Kupfer, 1932.
MELDOLESI GINO. *La miopatia primitiva cronica progressiva*. Pozzi, 1935.
ID. Minerva Medica, 1937.
MILANI e SFORZA. VIII Congresso di Radiologia (Firenze), 1928.
MOLOSSI e GIACOMINI. Boll. Soc. Ital. Pediatria, 1933, n. 4.
PASQUALI. Sanatorium, 1933, fasc. 4.
PICCHIO. Radiol. Med., 1935, vol. XXII, p. 885.
ROCHER e MATHEY-CORNT. Boll. Soc. Rad. méd. de France, 1933, 197.
SILVESTRINI. Radiologia medica, 1933, fasc. 20, p. 953.
VALLEBONA. Ibid., 1933, fasc. 20.

(1) I casi oggetto del presente studio, appartengono alla statistica di GINO MELDOLESI, che ringraziamo per l'aiuto e i consigli fornitici. Alla stessa statistica appartengono i 2 casi di miopatia ai quali accennano MILANI e SFORZA.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica
della R. Università di Padova.
Direttore: Prof. A. Gasbarrini.

Contributo allo studio delle angiotrofoneurosi·

Sopra un caso di adenoma cistico della tiroide con sclerodermia e sindrome di Raynaud.

(Sindrome endocrino-simpatica-angiotrofoneurotica?)

Prof. Luigi Jacchia, Aiuto.

I rapporti etio-patogenetici esistenti fra sclerodermia ed altre trofoneurosi, o meglio angiotrofoneurosi — quali soprattutto la sindrome di Raynaud, l'eritromelalgia, la disbasia angiosclerotica, l'edema angioneurotico di Quincke — sono ormai quasi universalmente riconosciuti. Gli studi moderni sul S. N. V. e sulla patologia del simpatico, che in Italia hanno avuto in Castellino e Pende cultori insigni, hanno illuminato di novella luce un capitolo della Patologia che sino a pochi anni or sono era fra i più oscuri. In uno studio clinico ed anatomo-patologico sulla sclerodermia estenso-progressiva, pubblicato assai recentemente in questa stessa rivista, ho già avuto occasione di diffondermi sull'importanza della triade « S. N. V. — Apparato endocrino — Apparato cardiovascolare » in siffatti quadri morbosi. Qui mi limito ad una breve illustrazione di un caso eccezionalmente istruttivo e che — come molti altri già pubblicati — reca una conferma clinica ai rapporti d'interdipendenza fra questi tre elementi, che sicuramente regolano la patogenesi di molte affezioni e che a mio avviso spiegano l'associarsi frequente e il sovrapporsi di fenomeni morbosi e di sintomatologie, che per il passato erano considerate peculiari, se non proprio patognomoniche, di quadri nosologicamente distinti.

Il giorno 26 settembre 1936 si faceva ricoverare nella nostra Clinica una signora di 43 anni, coniugata, casalinga. Dall'anamnesi accuratamente raccolta risultava che la madre era deceduta a 54 anni per carcinoma del fegato e che di 14 fratelli e sorelle dell'inferma, 3 erano morti in tenerissima età e 2 per paralisi cardiaca e per carcinoma del polmone, rispettivamente a 51 e a 54 anni d'età.

L'inferma, mestruata a 14 anni, aveva sposato a 26 anni un uomo sano; aveva avuto 3 gravidanze, tutte regolari; i figli godevano buona salute. Abitudini e regime di vita assolutamente regolari.

Gracile per costituzione ed emotiva per temperamento, l'inf. aveva goduto sempre di buona salute sino all'età di 32 anni, quando ammalò di pleurite secca sinistra, che a più riprese l'aveva costretta a letto per circa sei mesi. Dopo d'allora essa non aveva mai più goduto di un perfetto benessere. Risaliva alla stessa epoca la constatazione di una piccola tumefazione alla regione anteriore del collo, che negli anni successivi aveva subìto varie volte fasi di regressione e di crescita, senza peraltro arrecare alla Paz. alcun disturbo.

A 39 anni l'inferma aveva sofferto per due volte, a distanza di pochi mesi l'una dall'altra, di dolori di tipo reumatico, con tumefazione ed arrossamento della cute ad entrambe le mani e al ginocchio D., accompagnati da lieve movimento febbrile. A tale sintomatologia aveva fatto seguito nuovamente una pleurite S., questa volta essudativa, durata circa 2 mesi. Dopo un anno di relativo benessere, la Paz. era nuovamente caduta malata con coliche addominali, vomito, febbre, irregolarità dell'alvo, che dopo di allora era rimasto sempre diarroico. A quest'episodio e a quest'epoca risaliva la comparsa di chiazze di iperpigmentazione cutanea in varie parti del corpo. Non era trascorso neppure un anno che la Paz. aveva dovuto lamentare l'insorgere di nuovi disturbi, caratterizzati da un senso di stiramento della cute del volto, che aveva assunto una lucentezza speciale, da disturbi disfagici durante l'ingestione di cibi solidi, da difficoltà a sporgere la lingua. Poco



Fig. 1.

tempo dopo, a distanza — sembra — di qualche mese, la Paz. aveva constatato che le sue mani erano divenute abitualmente fredde e lievemente cianotiche ed aveva cominciato ad avvertire dolori alle estremità delle dita, in corrispondenza di piccole chiazze di colorito bluastro, che comparivano sui polpastrelli o ai margini del letto ungueale. Tali dolori erano intensissimi, duravano 3-4 ore e si giovavano di iniezioni di acetilcolina. Tale sintomatologia, con alternative di miglioramenti nelle stagioni calde e di acuzie nelle stagioni fredde, non aveva variato per circa un anno, sintanto che durante una fase di riacerbazione dei dolori, in corrispondenza delle chiazze bluastre alle dita si erano andate lentamente stabilendo delle piccole ulcerazioni superficiali e secche, disposte al polpastrello o presso l'unghia delle stesse dita delle due mani e seguite da una duratura diminuzione della sensibilità tattile. Nella stessa epoca, e cioè circa un anno prima del suo ricovero in Clinica, la Paz. aveva notato che la tumefazione al collo subiva un progressivo accrescimento, mentre le sue condizioni generali deperivano continuamente. A quell'epoca risalivano anche lievi disturbi mestruali, non più ricomparsi in seguito. Nel dicembre 1935

la Paz. era stata colta un giorno da un dolore acutissimo e durato appena pochi minuti, in corrispondenza della gamba D., che era allora divenuta intensamente pallida, e da quell'epoca aveva residuato all'estremità dell'arto una lieve iposensibilità

Mediante cure di acetilcolina e medicazioni locali, le ulcerazioni alle dita si erano riparate, pur persistendo la sintomatologia dolorosa accessuale; ma un mese prima del ricovero in Clinica, contemporaneamente alla comparsa di nuove e più violente crisi di dolore, che duravano 4-6 ore e si presentavano più facilmente di notte, si era stabilito un lieve movimento febbrile e si erano nuovamente formate le piccole ulcerazioni alle estremità digitali del medio e dell'anulare di entrambe le mani. Questa volta invece di regredire, ai due diti medi l'ulcerazione si era estesa ed approfondita, dando luogo a vere piaghe gangrenose.

All'*esame clinico obbiettivo*, l'inferma appariva di costituzione scheletrica regolare, in condizioni scadenti di nutrizione (peso kgr. 44,500) e dimostrava età superiore a quella reale. Allo stato di magrezza generale faceva contrasto lo sviluppo notevole delle ghiandole mammarie, con areole grandi e molto pigmentate. La cute, di colorito pallido brunastro, era arida e secca su tutta la superficie del corpo, meno che al viso, ove si distingueva per lucentezza specialmente alla fronte, al dorso del naso e alle regioni zigomatiche ed era altresì tesa, stirata, priva di rughe, impossibile a sollevarsi in pieghe. L'inferma era perciò incapace di spalancare la bocca e di stringere le palpebre. Al dorso e alla metà D. del torace, anteriormente e superiormente, spiccavano ampie aree di pigmentazione brunastra, a contorni irregolari e sfumati. Alle estremità dei diti medi delle due mani erano, simmetricamente disposte, due piaghe da necrosi dei tessuti superficiali: situate prevalentemente sul margine ulnare, esse raggiungevano sul dorso il letto ungueale, scoprendo i margini dell'unghia, che appariva sollevata, mobile, grossa, distrofica, incurvata. A S. la piaga raggiungeva una maggiore estensione e quasi tutto il dito appariva violaceo e un po' tumefatto. Il fondo delle piaghe era asciutto e di un colorito brunogrigiastro. Alterazioni trofiche più modeste erano apprezzabili anche al palmo delle due mani, ove la cute era distesa e liscia; ipotrofici apparivano i muscoli delle eminenze tenar ed ipotenare un po' retratta tutta l'aponeurosi palmare, sicchè le dita erano costantemente tenute in semiflessione.

Le estremità delle dita erano fredde e in certi punti presentavano piccole chiazze irregolari, colore feccia di vino; meno che al dito mignolo, in tutti gli altri polpastrelli erano rilevabili minuscole soluzioni di continuo della cute, senza traccia di essudazione. Unico rilievo interessante agli arti inferiori, era un colorito lievemente cianotico dell'alluce del piede D.; allo stesso arto solo con grande difficoltà si riusciva ad apprezzare il polso dell'arteria pedidia.

I capelli erano ispidi, aridi, fragili, in parte bianchi, specialmente in un ciuffo che si dipartiva dal margine frontale del cuoio capelluto. Alla regione anteriore del collo si osservava una tumefazione delle dimensioni di un grosso uovo di piccione, interessante la regione mediana e in parte anche quella latero-cervicale Sin. Tale tumefazione faceva corpo con la ghiandola tiroide ed era di consistenza elastica, a superficie liscia e regolare, indolente, discretamente mobile sotto la cute.

Riassumo quanto può interessare dell'esame obbiettivo dei vari visceri ed apparati. Non esolftalmo, non segno di Moebius; accenno al segno di Graefe e a quello di Stellwag. Non tremori, Non chiazze di pigmentazione nell'interno del cavo orale. Molti denti mancanti; i rimanenti decalcificati. Lingua rossa, depitelizzata, liscia, lucente, animata ai suoi margini da fini movimenti fibrillari. All'esame rino-laringologico, mucosa nasale sottile, asciutta, con qualche piccola alterazione di tipo trofico, alterazioni queste che si riscontravano anche nella mucosa faringea. Laringe asimmetrica per spostamento meccanico dovuto alla ghiandola tiroide. Lievi fatti di laringite cronica iperplastica a livello delle corde vocali. Non rumori patologici all'ascoltazione sui vasi del collo e sulla ghiandola tiroide. Emitorace S. più ristretto e meno espansibile del D. Fremito v. t. lievemente rinforzato a S., ove alla base erano pure apprezzabili una discreta ipofonesi e una minore mobilità del corrispondente margine polmonare. Respiro aspro ovunque, più nettamente a S., nel qual lato appariva granuloso nello spazio scapolo-vertebrale ed interciso nell'inspirazione alla regione sottoclaveare.

All'ispezione della regione precordiale si osservava un sollevamento sincrono col polso arterioso in corrispondenza del II e III spazio intercostale fra margine-sternale ed emiclaveare S. Itto della punta al V spazio sull'ascellare anteriore; aia d'ottusità relativa del cuore ingrandita *in toto*, ma prevalentemente verso S. Tachicardia (100-120 Riv. Card. al m'); rumore sistolico alla punta, solo parzialmente trasmesso verso gli altri focolai; toni normali, salvo il II polmonare, che era rinforzato e spesso raddoppiato.

Press. art. Mx 115, Mn 85 mm. di Hg (Riva-Rocci), all O. D., e Mx 120, Mn 74 all'O. S. Riflessi tendinei presenti, ma deboli; riflessi cutanei normali. Non riflessi patologici. Pupille isocoriche e bene reagenti a tutti gli stimoli; la sinistra non perfettamente rotonda. Non apprezzabili disturbi della sensibilità. Un esame della sensibilità termica alle estremità necrotizzate delle dita era reso impossibile dall'immediata insorgenza di forti dolori. Non aumentata l'eccitabilità muscolare. Assenti i segni di Chvosteck e di Trousseau.

Ecco ora gli esiti di alcuni esami clinici sussidiari e di alcune ricerche di laboratorio.

Cutireazione alla tubercolina: positiva.

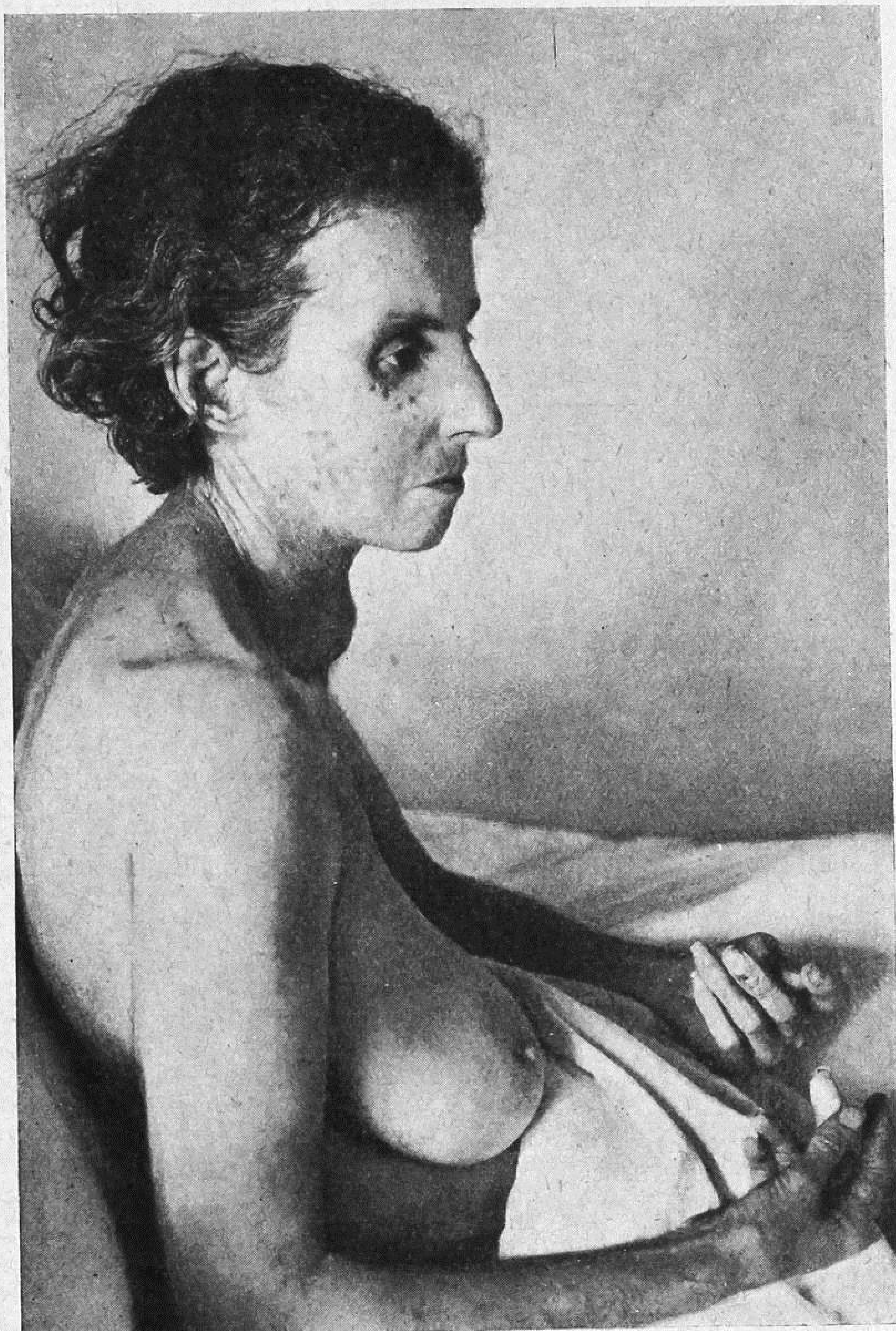


Fig. 2.

La curva oscillometrica al braccio S. era più ampia e con indice oscillometrico maggiore che a D. Pressione Mx minore a D. che a S., mentre la Md e la Mn erano più alte a D. che a S. e la press. differenz. più elevata a S. che a D.

Capillaroscopia (eseguita al letto ungueale dei diti mignoli): Fondo assai pallido. Quadro capillaroscopico indistinto, con vasi scarsi ed anse brevi, tozze, ristrette e non visibili in totalità, bensì soltanto nel tratto venoso. Non visibile il plesso subpapillare nè la corrente sanguigna.

Elettrocardiogramma. Tachicardia d'origine sinusale. Lieve spostamento dell'asse elettrico verso S. Non segni chiari di lesione miocardica.

Metabolismo basale: aumento dell'8-10 %.

Prove farmacologiche (Adrenalina - Atropina - Pilocarpina); Note di simpaticoestesia.

Radiografia del torace: Velatura e scarsa rischiarabilità degli apici polmonari, più evidenti a S. Lieve trazione della trachea a D. Ombre ilari un po' ingrandite. Basi velate e poco espansibili. Seno completamente laterale S. parzialmente bloccato. Cuore in sede, con lieve aumento dei diametri longitudinale e trasverso.

Radiografia delle ossa: nulla di notevole alle ossa lunghe e al cranio. Solo alla I costa di D. erano presenti alcune piccole aereole trasparenti.

Esami di escreato: negativi per i bacilli di Koch.

Esami di urine: negativi.

Nel *sangue*: discreta oligoemia con leucocitosi (12-15.000 gl. bianchi), linfocitosi 30-35 %) e lieve eosinofilia (3 %); *R. W.* ripetutamente negativa; Reaz. Meinicke T. R. dubbia e K. R. positiva (+++) in ripetuti esami.

Calcemia: mmgr. 12,5 % (Met. Kramer); *Glicemia*: 1,15 ‰ (Met. Hagedorn-Jensen).

Negativa la *prova della glicosuria* da carico. Elevata, con discesa un po' ritardata, la *curva glicemica* da carico di glucosio.

La Paz. rimase sotto nostra osservazione per circa un mese, durante il quale ebbe sempre una febbricola che compariva nelle ore pomeridiane e cadeva nella notte. L'alvo fu sempre piuttosto irregolare, tendenzialmente diarroico. Mestruazioni regolari.

Durante la degenza nella nostra Clinica le crisi dolorose furono frequenti: l'inf. era colta da dolori lancinanti che interessavano tutto il palmo della mano e si irradiavano sino alle estremità delle dita, la quali assumevano un colorito fortemente cianotico. Le crisi abitualmente insorgevano di notte o nelle prime ore del mattino e si protraevano

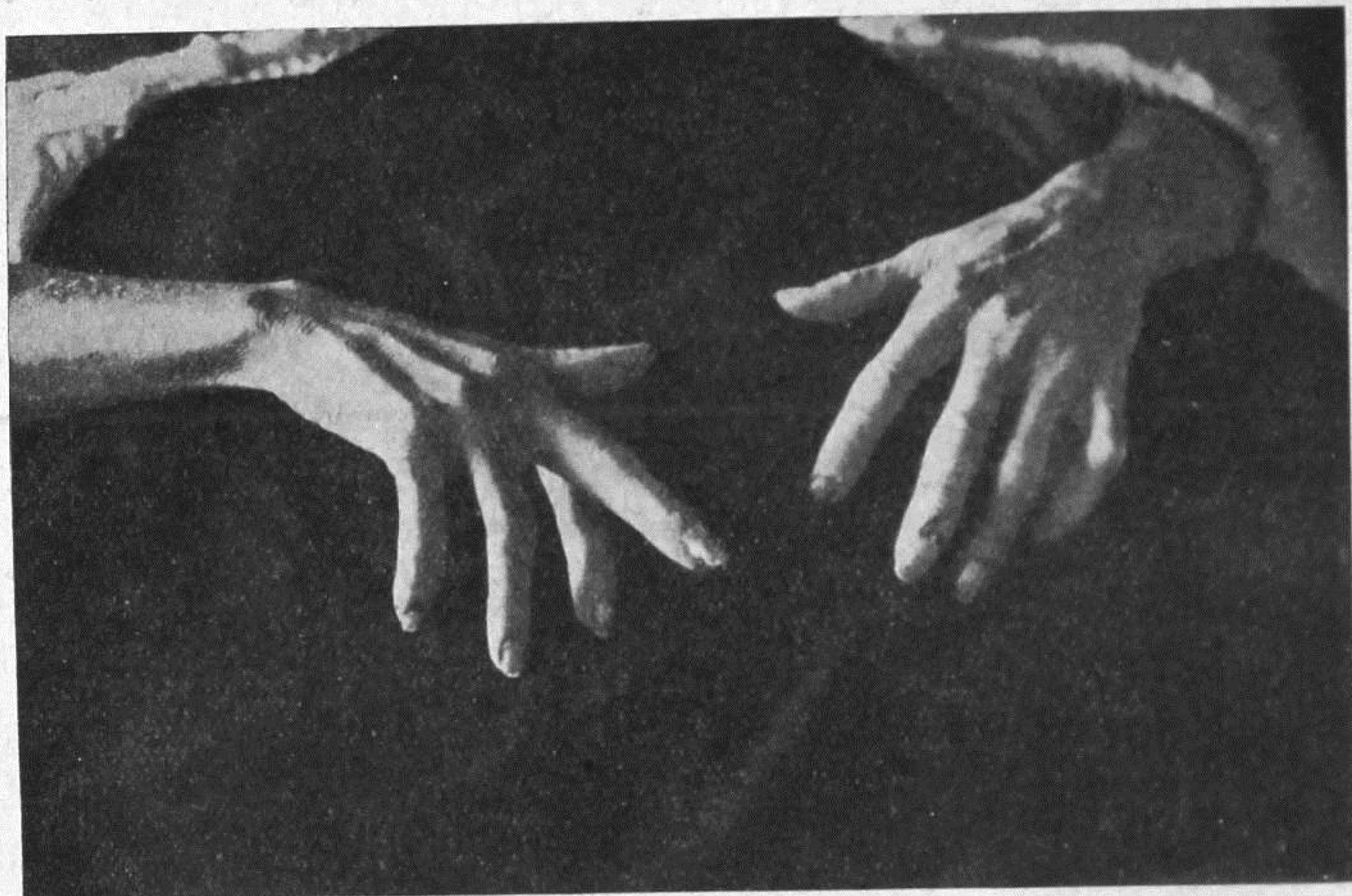


FIG. 3.

talvolta per parecchie ore, riuscendo pressocchè inefficaci sia le iniezioni di vasodilatatori (acetilcolina, Padutin, Angioxyl, ecc.) e di antispastici e sedativi (Spasmalgina, morfina, ecc.), sia le applicazioni calde locali. Abitualmente l'inf. teneva le mani protette da grossi guanti di lana e adagiate sopra una borsa d'acqua calda.

***

La diagnosi clinica nella nostra inferma non presentava grandi difficoltà, nel senso che i principali fenomeni morbosi erano facilmente identificabili e riferibili a determinati quadri della Patologia. Non altrettanto poteva invece dirsi per una diagnosi patogenetica, perchè in questo caso erano realizzati complessi sintomatologici plurimi, che ordinariamente vengono riferiti a sindromi diverse, pure riconoscendo oggi che fra le une e le altre esistono stretti rapporti d'ordine patogenetico e fors'anche una comune etiologia.

La nostra inferma presentava un quadro morboso, scindibile in tre gruppi di sintomi. Era innanzi tutto portatrice di un gozzo tiroideo, la cui prima comparsa risaliva a 11 anni prima e che aveva avuto un accrescimento lento e non accompagnato da fenomeni tossici; non era realizzato in pieno il quadro del M. di Basedow, ma tuttavia certi segni di disfunzione tiroidea erano

tardivamente comparsi e si erano resi apprezzabili nel periodo di degenza in Clinica (tachicardia, diarrea, eretismo nervoso, Metab. basale in lieve aumento, deperimento organico, movimento termico, ecc.). In secondo luogo erano manifesti alcuni disturbi trofici della cute, che realizzavano una sindrome sclerodermica circoscritta prevalentemente al volto, con valori elevati della calcemia e senza sicuri segni di osteolisi scheletrica. Infine esisteva una gangrena simmetrica delle estremità superiori, che per molti suoi caratteri non poteva entrare nei semplici disturbi trofici che spesso aprono il quadro della sclerodermia e ne segnano l'inizio (sclerodattilia). Il tipo parossistico della sintomatologia dolorosa, i gravi disturbi trofici sempre simmeticamente situati, la comparsa di questi fenomeni in periodo successivo allo stabilirsi della sclerodermia al volto, ed altresì una fenomenologia sincopale in altra sede, cui probabilmente poteva riferirsi la fugace crisi di dolore acutissimo alla gamba S. denunziata dall'anamnesi, ci parvero elementi sufficienti per ammettere una sindrome di Raynaud.

Sullo sfondo di questo triplice complesso sintomatologico, altri segni giustificavano il sospetto di interessamento patologico dell'apparato endocrino, e soprattutto chiamavano in causa — oltre alla tiroide per i rilievi già fatti, e alle paratiroidi per la sindrome sclerodermica — anche le surrenali, per la iperpigmentazione cutanea e per l'ipotensione, il pancreas per l'iperglicemia. Che alterato fosse l'equilibrio interormonico appariva giustificato sospettare oltre che per ciò, anche l'enorme sviluppo delle ghiandole mammarie, che contrastava col generale deperimento.

Infine segni indubbi di labilità funzionale del S. N. V. e di patimenti dell'apparato cardio-vascolare completavano il quadro presentato dalla nostra inferma ed offrivano occasione e spunto a non pochi quesiti interessanti, d'ordine clinico, etio-patogenetico e terapeutico.

Che alcune di queste sindromi possano essere clinicamente realizzate l'una associata all'altra, non è una novità. Alla letteratura ne sono stati consegnati alcuni esempi. L'associazione del gozzo semplice od esoftalmico con la sclerodermia, è osservazione remota ed è anzi da alcuni AA. invocata a favore della patogenesi tiroidea della sclerodermia (Cassirer, Panegrossi, Marinesco e Goldstein, Ziegel, Hoffmann, Enrico, Pautrier e Lepinai, Jonds, ecc.), insieme con altri segni più o meno costanti di disfunzione della ghiandola (aumento del M. B., iperpigmentazione cutanea, ecc.). Pauchet, citato da Ramond, ha persino osservato la comparsa di sclerodermia in un caso dopo emitiroidectomia.

Pure l'associazione di sindrome di Raynaud e sclerodermia è evenienza nota (Grasset, Bouttier, Supino, Castellino, Murri, Dupré e Kahn, Della Rovere, Lunedei, Savy-Delore e Boyer, Stolkind, Bernheim e Garlok, ecc.), anche se in molti casi può sussistere il dubbio di scambi diagnostici con la sclerodattilia. Galdi ne ha illustrato un caso recentemente, in cui al M. di Raynaud e alla sclerodermia si associava — in una donna con precedenti tubercolari — una sclerosi epato-splenomegalica.

Dopo i casi illustrati da Kersel e Bockven e da Longeron non mi risulta invece che ne sieno stati pubblicati altri con gozzo e sindrome di Raynaud, mentre un rapporto fra questa e la funzione della ghiandola tiroide è ammesso da molti, soprattutto in base ad un criterio *ex-juvantibus*, suggerito dai vantaggi che talora si possono conseguire con l'opoterapia tiroidea (Hirsch). Müller parla di facile « basedowizzazione » dei malati di M. di Raynaud trattati con jodio, specialmente se gozzuti.

Nella letteratura non ho trovato illustrati altri casi, che — come questo — riunissero insieme le tre sintomatologie, « gozzo-sclerodermia-sindrome di Raynaud ».

Orbene, tutte tre queste sindromi trovano, più o meno concordemente secondo gli AA., diritto di cittadinanza nel grande capitolo delle « Simpatosi », il quale è ben lungi ancora dall'essere ben sistemato nella Patologia. Senza entrare in merito a discussioni che da lustri si trascinano, circa la sistemazione nosologica e la classificazione del M. di Raynaud e della sclerodermia e che potranno essere risolte soltanto quando individuate ne saranno state con sicurezza le rispettive patogenesi, mi preme rilevare le analogie e la stretta parentela che esistono fra questi due quadri morbosi. Per rendersene convinti basta pensare da una parte alle manifestazioni di tipo sclerodermico che assai spesso si stabiliscono alle mani e agli avambracci di individui affetti da M. di Raynaud, e d'altra parte alle già accennate manifestazioni asfittiche e gangrenose (in una parola: « Raynaud-simili ») che aprono il decorso della sclerodattilia (Frugoni). Nell'una e nell'altra affezione, sia che si voglia ammettere un disturbo legato a disfunzione neurotonica, sia che si voglia dar valore patogenetico a lesioni arteriolitiche, il S. N. V. è oggi concordemente chiamato in causa come fattore patogenetico essenziale, i cui disordini sono coordinati ad alterazioni e disfunzioni endocrine (1). Fra queste, primeggiano sempre quelle della ghiandola tiroide, l'interessamento e la partecipazione della quale è stato ammesso da molti sia per la sindrome di Raynaud che per quella sclerodermica.

Era dunque nella nostra malata realizzata nel modo più completo, almeno nella sintomatologia clinica, questa compartecipazione coordinata endocrino-simpatica ed angiotrofoneurotica, che è oggi generalmente ammessa in base alle nozioni più recenti e alle dottrine più autorevoli sulle simpatosi.

Alcuni particolari aspetti clinici e sintomi meritano ancora di essere considerati nel nostro caso, tanto più che certi rilievi che ad essi si riferiscono possono riuscire istruttivi e convalidare l'opinione che i tre diversi complessi sintomatologici fossero manifestazioni coordinate di un unico processo morboso.

Lo sviluppo notevole, esagerato, delle ghiandole mammarie nella nostra inferma ha colpito la nostra attenzione. Per quanto non abbia trovato descritta questa particolarità come manifestazione abituale o soltanto frequente nel corso di una delle sindromi in questione, ritengo non inutile rilevare che lo sviluppo abnorme delle mammelle è stato da Rossi osservato in un suo infermo di sclerodermia circoscritta e che io stesso in altro uomo affetto da sclerodermia estenso-progressiva, studiato minutamente dal punto di vista isto-patologico, vidi a carico della mammella una ipertrofia dei tubuli ghiandolari, quasi a tipo di adenoma secernente.

Nel raccontare la sua storia, la nostra malata aveva denunziato anche disturbi disfagici. Escludemmo facilmente che questi potessero essere in rapporto con il gozzo tiroideo, il quale aveva modeste dimensioni, non aveva carattere invasivo e non aderiva agli organi profondi, ricordando che la di-

(1) Ai numerosi contributi di vari AA., che attestano queste analogie fra sindrome di Raynaud e sclerodermia, accumunate sotto l'azione del S. N. V., affatto recentemente Sunder, Plassmann e Müller hanno aggiunto l'illustrazione di un caso particolarmente interessante di M. di Raynaud con ipercalcemia, che si è molto avvantaggiato, sia nella sintomatologia clinica che nelle alterazioni del ricambio calcico, di un intervento sul simpatico (asportazione del ganglio stellato).

sfagia non è rara negli sclerodermici. È un sintomo su cui Schmidt per primo e poi Helm hanno richiamato l'attenzione. Matsui lo pone in rapporto con un'iperplasia del tessùto connettivo della parete esofagea ed altri AA., basandosi sul rilievo anatomico di lesioni distrofiche della muscolatura striata dell'esofago (Kuré, Yamagata, Tsukada e Hiyoschi), la spiegano con un'alterata innervazione trofica e muscolare parasimpatica. Recentemente Barasciutti ne ha posto in luce e studiato anche il quadro radiologico, osservando alterazioni funzionali della deglutizione e della motilità esofagea.

Nel riferire i principali rilievi obbiettivi fatti a carico della nostra inferma, ho accennato a due disturbi trofici che pure meritano una certa considerazione. L'uno si riferisce alle unghie delle mani, che apparivano incurvate, assumendo un aspetto quasi ad artiglio: in altre parole si stava stabilendo una « onicogriposi », che è noto essere un'alterazione che spesso si stabilisce contemporaneamente o consecutivamente ad angioneurosi (Müller). L'altro fenomeno distrofico interessava l'aponeurosi palmare, la cui retrazione è descritta anche nel corso sia del M. di Raynaud (Lévy, Fraenkel e Castel), sia della sclerodermia (Lunedei). Se si trattasse di una vera e propria malattia di Dupuytren o — come è più probabile — di una sindrome frusta o falsa, non saprei dire. Giova rammentare ad ogni modo che da alcuni (Leriche e Collab.) è sostenuta l'origine paratiroidea di questa affezione, sicchè la sua simbiosi con la sclerodermia sarebbe per costoro una riprova dell'importanza patogenetica essenziale che il paratormone avrebbe nel determinare le sindromi sclerodermiche. Comunque, si tratti di falso o di vero. M. di Dupuytren, la retrazione dell'aponeurosi palmare è un'altra manifestazione morbosa oggi autorevolmente inserita nel capitolo delle simpatosi e delle sindromi vasomotorie e trofiche.

Avevamo dunque elementi numerosi e vari per incatalogare il complesso morboso presentato dalla nostra inferma, ponendone in reciproco rapporto i diversi gruppi di fenomeni e sospettandone un comune substrato patogenetico, almeno in quella linea di presunzione consentitaci dalle attuali conoscenze. Restava invece oscura la diagnosi etiologica, in quanto neanche le varie considerazioni ed ipotesi, che per completezza accennerò di qui a poco, potevano in maniera definitiva chiarire i dubbi che il caso ci suggeriva.

Tanto l'etiologia della sclerodermia che quella del M. di Raynaud sono ancora da identificarsi. Per entrambe le affezioni sono state avanzate tutte le più svariate ipotesi, che vanno dall'ammissione di una peculiare diatesi costituzionale od acquisita a quella di un'azione nociva di ripetute esposizioni a cause reumatiche, dall'etiologia infettiva a quella tossica, da quella endocrina a quella neurotrofica ecc. Generalmente oggi si tende ad ammettere per entrambe la possibilità di una etiologia varia, più spesso infettiva, e fra le infezioni sono imputate soprattutto la tubercolosi e la sifilide.

La nostra malata, che non aveva precedenti famigliari per la tubercolosi, denunziava però dei precedenti personali assai sospetti nelle ripetute pleuriti pregresse. Peraltro, all'infuori di questi precedenti, nulla in lei poteva essere posto in rilievo, che giustificasse l'ipotesi di una infezione tubercolare in atto; alla positività della cutireazione non può essere dato un valore dimostrativo, a maggior ragione quando nessun altro segno clinico e radiologico ne giustificava l'ammissione. L'anamnesi denunziava altresì due attacchi di reumatismo articolare, che è pure da molti AA. tenuto in considerazione fra le infezioni capaci di determinare sia la sclerodermia, sia il M. di Raynaud, ma

mi sembra che tale ipotesi etiologica perdesse valore in questo caso di fronte ad altri dubbi che si riferivano ad una possibile lue ignorata.

È da tenersi infatti presente che, pur essendo negativa l'anamnesi famigliare e personale, negli esami sierologici era costante un reperto non del tutto chiaro, negative essendo state le prove di deviazione del complemento e dubbie o positive quelle di agglutinazione (R. di Meinicke). È questo generalmente il reperto che si ha nelle sifilidi curate e qualche volta anche nelle forme ereditarie. Tanto l'anamnesi che le stesse reazioni eseguite al marito dell'inferma erano risultate categoricamente negative a questo riguardo, sicchè altro elemento sospetto non avevamo che quell'incerto dato di laboratorio. Ma, se vogliamo tener conto dell'importanza generalmente assegnata all'infezione luetica nell'etiologia della sclerodermia, e ancor più del M .di Reynaud, anche questo unico dato incerto può avere il suo valore.

Frequenti osservazioni cliniche, di cui molte consegnate alla letteratura, certi criteri terapeutici *ex juvantibus* ed infine il tipo delle lesioni anatomiche riscontrabili nei piccoli vasi arteriosi nel M. di Raynaud, hanno fatto ammettere da molti AA. in maniera categorica l'eziologia luetica come quella di gran lunga più probabile e più frequente. Già nelle prime 25 osservazioni pubblicate da Raynaud nel 1862 erano compresi due casi di sifilide conclamata; in seguito ne vennero illustrati moltissimi altri, in cui tale etiologia appariva dimostrata (Morgan, D'Ornellas, Barthélemy, Klotz e Lustgarten, Semon, Parkes Weber, Bélinky ecc.). L'osservazione di casi associati di sindrome di Raynaud e di emoglobinuria parossistica, per la quale è ugualmente ammessa l'origine luetica, è altro argomento citato a favore di queste vedute (Lunedei). Bélinky ha concluso un suo studio su questo argomento affermando che l'arterite sifilitica è una causa determinante frequente della sindrome di Raynaud. Osservazioni e rilievi analoghi potrebbero essere fatti per le sindromi sclerodermiche, nelle quali — come è stato da molti AA. osservato ed io stesso ho cercato di porre in risalto in un recente mio studio — si osservano lesioni meso- ed endoarteritiche, interessanti i più svariati visceri.

La componente vascolare del meccanismo patogenetico delle forme diffuse di sclerodermia, specialmente agli effetti delle complicanze, ha trovato nelle nuove conoscenze sulla patologia del simpatico e sui rapporti interdipendenti fra S. N. V., apparato endocrino e disturbi trofici, una nuova valorizzazione. Quando per una qualsiasi ragione è rotto od alterato l'equilibrio che regola questi rapporti, possono essere realizzate sindromi morbose di questo tipo. In altre parole, tanto la sclerodermia che la gangrena simmetrica degli arti possono — a mio avviso — considerarsi come sindromi cliniche sovrapposte ad altre manifestazioni patologiche, sia dell'apparato endocrino sia del sistema vascolare, e costituiscono con gli altri sintomi un'espressione comune di un medesimo stato morboso generale, probabilmente posto sotto il dominio del S. N. V.

Sulla base di queste vedute, appare persino vano e addirittura eccessivo pretendere da criteri terapeutici unilaterali delle riprove cliniche incontestabili o sempre dimostrative. Esistono forme in cui la compartecipazione endocrina è dominante sugli altri elementi patogenetici e una o più ghiandole fanno risentire sul quadro morboso il patimento della loro funzione; altre in cui le lesioni vascolari sostengono e diffondono una deficente irrorazione e nutrizione dei tessuti; altre ancora, in cui domina un'azione aberrante del sistema neurovegetativo, primitivamente o secondariamente alterato. La terapia

potrà vantare successi più o meno edificanti e duraturi, a seconda che sia più o meno giustamente indirizzata, in rapporto coi particolari quadri morbosi. Ammettendo la reciproca influenza di questi elementi patogenetici, possiamo anche spiegarci come determinati trattamenti che mirano a modificare le condizioni morbose di uno di essi, possano farsi risentire, generalmente però in maniera soltanto fugace, anche sulla sintomatologia dipendente dagli altri. Tale può essere, per esempio, il caso degli interventi sulle paratiroidi e sul simpatico, delle terapie jodiche, di quelle opoterapiche, ecc.

Nella nostra inferma la sindrome clinica complessa, che riuniva in sè una triade sintomatica abbastanza tipica e che — se non vado errato — non è ancora stata illustrata sinora, suggeriva tutte queste considerazioni e ci permetteva di trarne anche le logiche deduzioni terapeutiche.

Poichè il primo sintomo in ordine cronologico, comparso nel nostro caso, era stato il gozzo tiroideo, noi ci preoccupiamo di trattare l'inferma in base a siffatti criteri patogenetici, tanto più che ogni terapia sintomatica e vasodilatatrice era divenuta pressochè inefficace sulla fenomenologia clinica più tormentosa e più grave. Così istituimmo un trattamento con dijodotirosina e sedativi nervini (bromuro e valeriana), che parve benificamente influire sulla tachicardia e sulle condizioni trofiche delle piaghe gangrenose, mentre non valse a diminuire nè la frequenza nè l'intensità degli accessi dolorosi. Decidemmo allora di sottoporre l'inferma ad intervento operatorio per asportazione del gozzo, che fu eseguita dal chiarissimo Prof. G. M. Fasiani, direttore della R. Clinica Chirurgica, in anestesia locale, procedendo con incisione a cravatta sec. Kocher ed asportando con bisturi elettrico quasi in totalità il nodo tumorale, che appariva di aspetto adenomatoso-cistico (1).

Il decorso post-operatorio fu ottimo. La paz. rimase sotto nostra diretta osservazione ancora per 3 settimane, durante le quali si notarono una più rapida progressione nei processi riparativi delle ulcerazioni necrotiche alle dita ed una netta diminuzione della frequenza e della durata delle crisi dolorose. Contemporaneamente si osservò un sicuro miglioramento dei fenomeni sclerodermici al viso; la stessa inferma si compiaceva di potere aprire meglio la bocca, sporgendo completamente la lingua, e di potere senza sforzo stringere completamente le palpebre. Anche obbiettivamente sulla fronte e sulle regioni zigomatiche si apprezzava minore distensione e lucentezza della cute, che ora si riusciva a sollevare lievemente dai tessuti sottostanti. Una calcemia eseguita otto giorni dopo l'intervento diede valori più bassi dei precedenti ed entro i limiti normali (mmgr. 9,7 %). Il Met. basale risultò in minimo eccesso (3 %).

Una quindicina di giorni dopo l'intervento nell'inf. andarono lentamente instaurandosi segni di uno stato confusionale, sicchè i parenti desiderarono anticiparne il ritorno in famiglia nella città di sua residenza. Alla gentilezza del Collega curante (che per ragioni ovvie non nomino, ma che ugualmente ringrazio), devo le ulteriori notizie che qui riassumo: lo stato confusionale,

---

(1) Un esame istologico eseguito successivamente dimostrò che il frammento in esame era costituito da numerose vescicole di volume e forma irregolari, ma nella grande maggioranza molto piccole, rivestite da un epitelio cubico e talora cilindrico e contenenti una sostanza jalina acidofila, identificabile facilmente per la colloide tiroidea. Tali vescicole non presentavano nessun fenomeno di proliferazione atipica; le cellule di rivestimento erano però in attiva proliferazione, tanto che si notavano alcune formazioni di zaffi epiteliali regolari addentrantisi nel lume. Il connettivo intervescicolare era debolmente acidofilo, con note di ialinosi alquanto marcate. I vasi erano molto numerosi e coi caratteri di capillari e precapillari; essi erano in complesso lievemente ectasici e ripieni di sangue.
Diagnosi istologica: Adenoma microcistico colloideo (v. figura).

probabilmente tossico e riferibile a distiroidismo, cessò completamente dopo sette giorni, per non più ricomparire; le piaghe gangrenose si ripararono e cicatrizzarono completamente e scomparve ogni sintomatologia dolorosa; tuttavia le mani, e specie la sinistra, rimasero con le dita in parziale flessione permanente. La paz. trascorse i successivi tre mesi invernali senza disturbi notevoli, salvo insonnia, facile agitazione e frequente cardiopalmo, e superò anche felicemente una bronchite influenzale con febbri elevate. Dopo di questa, si ebbe la totale scomparsa della febbricola, che sino ad allora era persistita. Lo stato sclerodermico della cute del volto continuò a migliorare lentamente. Mestrui regolari. Alvo tendenzialmente diarroico, spesso con dolori addominali.

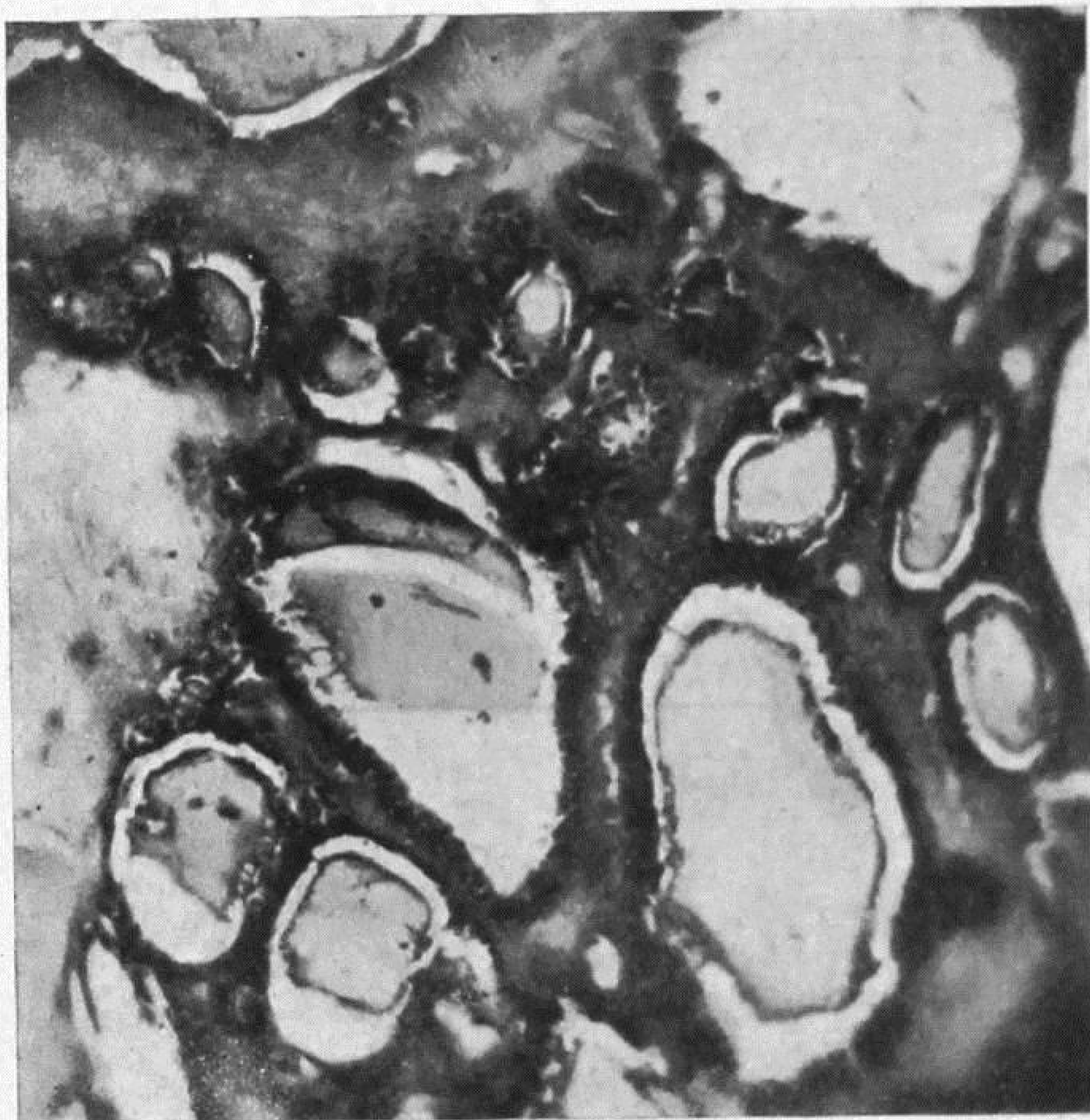


FIG. 4.

A primavera inoltrata, quando col farsi più mite della stagione sembrava giustificato sperare in un ulteriore miglioramento, la Paz. cominciò ad accusare malessere generale, astenia profonda, deperimento e successivamente al dito medio della sola mano D. ricomparve una piccola piaga torpida, in corrispondenza della quale la Paz. lamentava di quando in quando accessi dolorosi discretamente intensi. Contemporaneamente si accentuarono il cardiopalmo e l'abituale tachicardia, ricomparve febbricola, si stabilì un'albuminuria e si fecero evidenti un ingrandimento dell'aja di ottusità cardiaca ed un soffio sistolico su tutti i focolai. In seguito ad insufficienza miocardica acuta, la Paz. venne a morte al proprio domicilio il 15 maggio 1937. Il controllo necroscopico non è stato possibile.

***

Le considerazioni epicritiche su questo caso, essendo mancato il controllo anatomico, non possono essere che d'ordine clinico, e quindi limitate dopo quanto ho già detto nelle pagine precedenti.

I provvedimenti terapeutici presi per la nostra inferma erano stati, come si è visto, suggeriti da considerazioni d'ordine patogenetico e clinico e i risultati immediatamente ottenuti dall'asportazione dell'adenoma cistico della tiroide ci confortano nelle opinioni già espresse. Abbiamo visto non soltanto

ripararsi le manifestazioni gangrenose delle estremità, bensì pure arrestarsi e regredire le manifestazioni sclerodermiche. È questo dunque un contributo clinico in più a favore delle teorie che ammettono un rapporto fra funzione tiroidea e sclerodermia.

Non nascondo che prima di procedere all'intervento si era anche pensato alla possibilità di un tumore paratiroideo entro la tiroide, evenienza rara e non diagnosticabile, che è stata osservata ed illustrata da alcuni AA. (Hulst, Alessandri, Bérard e Alamartine, Fasiani) e che da Moulonguet fu riscontrata appunto in un caso di sclerodermia. Una constatazione simile ci avrebbe meglio spiegata l'ipercalcemia nella nostra inferma, dopo che dimostrata sembra essere l'importanza regolatrice dell'ormone paratiroideo sul ricambio calcico. Sulla base dell'esperienza di Bernheim e Garlock, che in tre casi di sclerodermia associata a M. di Raynaud ottennero buoni ed immediati risultati con la paratiroidectomia, avremmo in tal caso anche potuto confidare in risultati curativi migliori.

Tuttavia le conoscenze attuali sull'equilibrio interormonico delle varie ghiandole a secrezione interna, equilibrio sicuramente posto sotto il dominio del simpatico, possono ugualmente darci ragione di un'ipercalcemia indirettamente legata alla disfunzione tiroidea, come sembra provare anche il fatto che dopo l'intervento la calcemia ridiscese a valori normali.

L'azione categoricamente e sollecitamente benefica esercitata dall'asportazione dell'adenoma tiroideo sulla sindrome di Raynaud è pure un argomento in più a favore degli stretti legami esistenti fra ghiandola tiroide ed apparato cardio-vascolare, su cui in altro mio studio già citato ho avuto recentemente occasione di intrattenermi. È probabilmente il S. N. V. l'anello che congiunge questi due elementi e forse pel tramite del simpatico periarteriale. Ma nel caso nostro c'è anche da dire che la sospettata etiologia luetica può darci ragione della transitorietà dei beneficî conseguiti. Una terapia specificamente antiluetica non fu tentata nella nostra inferma, per quanto fosse stata preventivata per un successivo periodo; ci limitammo ad una cura jodica per via parenterale, che fu protratta anche a domicilio. Ad ogni modo, non credo che — anche se l'ipotesi dell'etiologia luetica fosse stata rispondente a realtà — grandi beneficî si potessero sperare dalla cura specifica, poichè l'esperienza c'insegna che certe lesioni arteritiche non sono gran che sensibili alla terapia, nè d'altra parte si può pretendere la scomparsa totale di sintomi che sono ormai legati a lesioni anatomiche irreversibili.

Il decorso della malattia nella nostra inferma nel periodo post-operatorio ci permette di avanzare l'ipotesi che l'asportazione dell'adenoma tiroideo, togliendo di mezzo uno degli elementi patogenetici che realizzavano la sindrome complessa sopra descritta, abbia giovato soprattutto ristabilendo una più armonica funzionalità endocrina, allontanando una causa di tossicosi, che aggravava la sindrome, probabilmente anche risparmiando di conseguenza lo sforzo equilibratore del S. N. V.

La morte dell'inferma, avvenuta per insufficienza miocardica, quando già risorgevano recidive della sindrome di Raynaud, sta a provare una volta di più l'importanza che in queste affezioni angiotrofoneurotiche assume la componente vascolare sia nel sostenere la sintomatologia, sia nel determinare le complicanze, a maggior ragione poi se è in giuoco l'etiologia luetica.

RIASSUNTO.

L'A. trae spunto dall'illustrazione clinica di un caso in cui coesistevano un adenoma cistico della tiroide, la sclerodermia ed una sindrome di Raynaud,

per ribadire concetti già precedentemente esposti sull'interdipendenza funzionale del S. N. V., apparato endocrino ed apparato vascolare nel determinismo patogenetico di certe sindromi angiotrofoneurotiche. Il caso clinico in questione è istruttivo, oltre che per il fatto che realizzava una triade sintomatologica che non risulta prima d'ora illustrata, anche per il miglioramento derivato dall'asportazione del tumore tiroideo. L'ulteriore decorso e certe particolarità del caso, nonchè la morte dopo 8 mesi per insufficienza miocardica acuta, offrono occasione all'A. di intrattenersi sui problemi etiologici di queste sindromi e sull'importanza delle lesioni vascolari nella genesi delle loro complicanze.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI. Atti R. Acc. Med. di Roma, 1910, XXXVI, fasc. III.
BARASCIUTTI. Giorn. di Clin. Medica, 1937, XVIII, fasc. 14.
BÉLINKY. *Sindrome de Raynaud et syphilis*. Rey, Ed., Lyon, 1915.
BÉLINKY. *Sindrome de Raynaud et syphilis*. Rey, Ed., Lyon, 1915.
BÉRARD et ALAMERTINE. Revue de Chir., 1912.
BERNHEIM e GARLOK. Arm. Surg., 1935, 1012.
BOUTTIER. *Etude sur la sclerodermie*. Thèse, Paris, 1886.
CASSIRER. *Die vasomotorisch-trophischen Neurosen*. Karger, Berlin, 1912.
CASTELLINO e PENDE. *Patologia del simpatico*. Vallardi, Ed., Milano, 1915.
CASTLE. Brit. Journ. of Derm. and Syph., 1925.
DELLA ROVERE. Med. Prat., 1928, 18.
DONATI. Relaz. al X Congresso della Soc. Intern. di Chir., 1935-1936.
D'ORNELLAS. Ann. de Dermat. et Syph., 1888
DUPRÉ e KAHN. Gaz. des hôp., 1909.
ENRICO. Policlinico, Sez. Prat. 1926, 43
FASIANI. Arch. it. di Chirurgia, 1923, VII, fasc. IV-V.
FRUGONI. *Lezioni di Clinica Medica*. L. Pozzi, ed., Roma, 1934.
GALDI. Rass. Clin. Scient. dell'I.B.I., 1936, XIV, 7-8.
GRASSET. Nuov. Iconogr. de la Salpétrière, 1896.
HELM. Méd. Klin., 1918, 667.
HIRSCH. New York Med. Jour. and Med. Rec., 1922.
HOFFMANN. Klin. Woch., 1923, 21.
HULST. Centralbl. f. allg. Path u. Path. Anat., 1905.
JACCHIA. Policlinico, Sez. Medica, 1937.
JONDS. Rev. Neurol., 750, 1932.
KESSEL e BOCKOVEN. Journ. Iowa M. Soc., 1927, 365.
KLOTZ e LUSTGARTEN. Dermat. Soc. New-York, 222ª seduta.
KURÉ, YAMAGATA, TSUKADA e HIYOSHI. Klin. Woch., 1936, n. 15, 516.
LERICHE. Presse Médicale, 1935, 169.
ID. Gaz. des Hôp., 1935, II.
LERICHE e JUNG. Presse Médicale, 1935, 70, 1361.
LERICHE, JUNG e SUREYYA. Presse Médicale, 1935, 39, 777.
LEVY, FRAENKEL e CASTEL. Bullett. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 1910.
LONGERON. Gaz. des Hôp., 1931.
LUNEDEI. Capitolo « *Sindromi e malattie vasomotorie e trofiche* » in trattato « Medicina Interna » di Ceconi e Micheli, vol. VI, Minerva Medica Ed., 1937.
MARINESCO e GOLDSTEIN. Nuov. Iconog. de la Salpétrière, 1913, 4.
MATSUI. Mitteil. Med. a. d. Med. Fak d. K. Nniv. zu Tokyo, 1924, 1.
MOLONGUET. Citato da DONATI.
MORGAN. The Lancet, 1889.
MÜLLER. Capitolo « Angioneurosi » in « Clinica Moderna » di Klemperer U.T.E.T., 1933.
MURRI. Riforma Medica, 1911, XXVII, n. 4-5-6-7.
PANEGROSSI. Boll. della Soc. Lancisiana, 1896, XVI, 210.
PARKES WEBER. Brit. Journ. of Dermat., 1913.
PAUTRIER e LEPINAY. Réun. de la Soc. Franç. de Dermat., 1932.
RAMOND. *Conferences de clinique médicale pratique*. Vigot, Ed., Paris, 1929.
RAYNAUD. *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*. Thèse, Paris, 1862.

RUSSI. Gazz. degli Osp. e delle Cliniche, 1925, n. 10, 221.
SAVY-DELORE e BOYER. Comun. alla Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 16 febbraio 1932.
SCHMIDT. Med. Klin., 1916, 460.
SEMON. R. Soc. of Med. of London, 19 novembre 1912.
ID. Brit. Med. Journ., 8 febbraio 1913.
STOLKIND. Proc. Roy. Soc. Med., 399, 1932.
SUNDER, PLASSMANN e MÜLLER. Klin. Woch., 1937, n. 5, 152.
SUPINO. Riforma Medica, 1892, 242.
ZIEGEL. The med. Record., 1913, 25.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
Direttore: Prof. L. VILLA.

Pseudoblocco del liquor in ematomielite acuta malacica sacrolombare.

Dott. DELFINO BARBIERI, assistente.

La presente nota trova la sua ragione nella constatazione di fenomeni di blocco liquorale apparente in circostanze che, chiarite soltanto dal riscontro anatomopatologico, non trovansi comunemente considerate nelle trattazioni dell'argomento.

Il 7 settembre 1936 veniva ricoverato d'urgenza un allievo ufficiale della locale Scuola del Genio, G. J., di anni 23 nativo di Parma, il quale a stento si reggeva in piedi, sebbene aiutato, e presentava modico stato febbrile. L'indagine anamnestica diede risultato negativo nei riguardi così della famiglia come del paziente, che era un appassionato sportivo per altro moderato in tutte le comuni abitudini del vivere.

La malattia che aveva determinato il ricovero datava da meno di una diecina di giorni. Il paziente aveva avvertito lievi rialzi di temperatura e malessere vari; da circa cinque giorni aveva notato sensazioni di formicolio e di indebolimento agli arti inferiori; queste sensazioni progressivamente si erano accentuate, erano comparse manifestazioni dolorose irradiantisi alle ginocchia, il disturbo della motilità si era fatto così intenso da non consentire l'uso delle gambe; da ultimo era insorto uno spasmo dello sfintere vescicale, con disturbi della minzione. Questo fatto decise il ricovero in ospedale senza ulteriore attesa.

Esame obiettivo al momento dell'ingresso: soggetto robusto, ben conformato, con masse muscolari potenti, di nutrizione normale. Temperatura qualche decimo sopra 37° al mattino, intorno a 38° alla sera; polso valido, regolare, variabile fra 70 e 80; respiro normale; pressione arteriosa Mx. 135, Mn. 70.

Esame speciale del capo e del collo negativo; esame dei visceri toracici pure negativo; all'addome visceri ipocondriaci normali, nessun sintomo a carico del sistema digerente, rimarchevole invece un teso globo vescicale, inoltre riflessi superficiali assenti, ipoestesia nella parte superiore della metà sinistra della superficie addominale, anestesia completa nella parte inferiore.

Arti superiori normali nella struttura, nella motilità, nella sensibilità e nei riflessi. Arti inferiori nettamente paretici, ipoestesico il sinistro nella regione della coscia, bilateralmente riflesso rotuleo diminuito, riflesso cremasterico scarso, riflesso plantare diminuito.

Le urine, ottenute mediante cateterismo, sono risultate normali. Altre ricerche sono risultate negative, quelle eseguite sulle feci, la cutireazione, la R. W., la Citochol, le agglutinazioni per tifi, paratifi e melitense, la emocultura; è stata notata una modica leucocitosi 8200, neutrofila; l'esame di una piccola quantità di espettorato emesso nelle prime ore è stato negativo per germi patogeni.

Le condizioni obiettive del paziente già al primo giorno dopo l'ingresso avevano dimostrato un peggioramento e dopo 48 ore circa gli arti inferiori erano completamente paralizzati, i riflessi segnalati sopra come diminuiti risultavano ora come aboliti totalmente, la anestesia addominale fattasi più ampia e manifesta nella metà sinistra ed in via di estensione a destra; risultavano inoltre totalmente insensibili la cute dello scroto, del pene, perianale, i testicoli entrambi iposensibili alla pressione, ambito rettale interno e prostata parimenti insensibili all'esame digitale.

Il giorno 10 settembre un esame sistematico delle regioni del corpo colpite dava il seguente reperto: agli arti inferiori abolizione completa della motilità, dei riflessi superficiali e profondi, della sensibilità tattile termica e dolorifica, ad eccezione di una ristretta zona di cute della faccia interna del ginocchio destro, dove tuttavia il riconoscimento degli stimoli è vago e attenuato; confermata la sensibilità abolita dello scroto, del pene, perineale, insensibile alla pressione forte il testicolo sinistro, non del tutto quello destro. Al tronco: quadrante addominale inferiore sinistro insensibile a tutti gli stimoli, quadrante inferiore destro insensibile nei due terzi inferiori con zona di riduzione soprastante e di transizione verso la sensibilità conservata del quadrante destro superiore; nel quadrante sinistro superiore riduzione della percezione degli stimoli ed inesatta identificazione e localizzazione di essi. Posteriormente zona di completa anestesia a livello della 1ª lombare, riguardante tutte le sensibilità; zona di transizione ipoestesica estendentesi fino a livello della 10ª toracica.

Al terzo giorno di degenza la temperatura si fece più elevata, toccando 39° alla sera; alla base toracica sinistra fu rilevato qualche fatto catarrale sparso senza caratteri ben definiti. Si ritenne opportuno eseguire la puntura lombare, il cui esito merita di essere minutamente descritto. La puntura è stata eseguita in posizione seduta, sopratutto per esser stata la posizione preferita dal paziente. Pressione iniziale immediatamente misurata 52 al Claude: si tolgono 10 cc. circa di liquido e la pressione cade quasi a 0, per risalire, ad estrazione interrotta, lentamente e nuovamente ricadere a 0 dopo nuova estrazione di non più di 2 cc. di liquor nel frattempo accumulatisi. Nuovamente richiuso il deflusso di liquor, si è atteso che la pressione manifestasse una ripresa di tendenza al rialzo ed è stata fatta allora la manovra secondo Queckenstedt della compressione delle giugulari: il risultato è stato l'assenza di ogni chiaro e sensibile aumento della pressione liquorale. Acquisiti questi dati, l'attenzione è stata portata sul liquido ricavato colla puntura lombare: esso è risultato diffusamente ematico, con sedimentazione spontanea del sangue e con assenza di coagulo fibrinoso, manifestamente xantocromico nella parte limpida dopo sedimentazione e centrifugazione. Albumina 0,72 ‰, cellule 40 per mmc., costituite da elementi leucocitari, riconoscibili con le adeguate colorazioni come prevalentemente polinucleari neutrofili; scarsi i mononucleari, assenti cellule patologiche di altra natura. La ricerca batterioscopica e quella culturale del liquor sono risultate rigorosamente negative.

A questo stato di cose il pensiero diagnostico si trovava a dover conciliare un complesso di fenomeni, dei quali alcuni e precisamente il decorso morboso ed i sintomi paraplegici di moto e di senso facevano propendere verso la presunzione di una mielite acuta trasversa, mentre altri dinotavano chiaramente la esistenza di un blocco del liquor. In questo senso infatti stanno la caduta della pressione a 0 dopo sottrazione di pochi cc. di liquor, indice quindi di Stookey valutabile al 100 % anche se i cc. di liquor estratti sono stati 10 invece dei 7 prescritti; in egual senso parlano la prova di Queckenstedt, l'esaurimento locale del liquor, il cui afflusso è risultato tardo e minimo. È bensì vero che la xantocromia si è rivelata come connessa a stato ematico del liquor, mentre sono mancate la coagulazione massiva e la dissociazione albumino-citologica, frequenti a osservarsi in casi di blocco vero. Avendo però nella valutazione obiettiva i fenomeni meccanici di blocco liquorale un peso almeno apparentemente più decisivo e convincente degli altri fenomeni registrati, appariva logico approfondire la entità e vorrei quasi dire,

la consistenza dei fenomeni di blocco stessi per confermarne la importanza in modo assoluto e definitivo. Si decise pertanto di fare una indagine radiologica mediante olio iodato pesante, 40 ‰, introdotto all'occipite nella cisterna magna. Giova premettere che una indagine radiografica in bianco aveva dimostrato in precedenza la integrità della colonna vertebrale. La prova con olio iodato diede i seguenti risultati: mediante puntura suboccipitale liquor sgocciolante a pressione normale, di aspetto limpido e completamente incolore; estratto in misura adeguata all'olio iodato da introdurre, venne, malgrado l'aspetto del tutto normale, messo a parte per essere esaminato, ma andò perduto perchè per errore fu gettato via. L'olio iodato introdotto risultò all'esame radiografico sceso massivamente fino al fondo del sacco sacrale, senza rivelare ostacolo alcuno; soltanto qua e là diffusamente sparse lungo il rachide apparvero numerose piccole goccioline e tenui strie opache, insufficienti peraltro a costituire immagini così dette « a pioggia » o « a pettine » nè altri aspetti definiti della prova di Sicard e Forestier.

Pur avendo presente la possibilità di una prova col lipiodol negativa in casi di compressione midollare autentica e controllata, l'esito della ricerca lasciò molto perplessi, tenuto conto anche della constatazione dei due aspetti profondamente differenti dei liquor sacrale e suboccipitale. E parve di potersi ritenere che un blocco liquorale dovesse esistere, anche se non confermato dalla prova di Sicard, il cui comportamento non appariva coerente nè facilmente spiegabile. In presenza di un reperto liquorale lombare a carattere infiammatorio, quale è stato descritto, venne anche discussa la possibilità di una flogosi meningea, che potesse consentire di comprendere ad un tempo differenze di composizione, aspetto bloccato del liquor, mancato arresto del lipiodol in massa, tendendo quindi a dar valore alle goccioline opache sparse, come sono state pure descritte in casi di meningiti adesive e saccate. (Boschi e Cori). Non si può tuttavia obiettivamente tacere la scarsa corrispondenza del reperto in questo caso alla distribuzione dell'olio iodato detta « a rosario », poichè le tracce di esso erano veramente troppo tenui e troppo sparse lungo tutto il rachide per essere interpretate in tal senso. D'altra parte la difficoltà di concretare una soddisfacente conciliazione fra i sintomi ritenuti mielitici, il blocco liquorale, il carattere infiammatorio del liquor, la prova di Sicard e Forestier negativa, poteva indurre con qualche parvenza di logica, in assenza di una interpretazione più razionale, verso il concetto diagnostico di una meningomielite.

A confortare la diagnosi parziale di mielite intervenne l'ulteriore decorso della malattia nei pochi giorni seguiti a quelli già considerati nella precedente descrizione. Sopravvennero infatti i fenomeni paralitici vescicorettali con incontinenza; si costituirono inoltre precocemente e ampiamente decubiti sacrali, trocanterici e calcaneari; comparvero macchie nerastre ai malleoli, sugli alluci, il livello della zona limite dell'anestesia del tronco si fece più elevato, raggiungendo l'8ª apofisi spinosa dorsale: i riflessi dei muscoli intercostali risultavano presenti fino al 9° spazio intercostale. Questa situazione neurologica si mantenne sostanzialmente immutata sino alla fine.

Le condizioni del paziente subirono un aggravamento notevole dal sovrapporsi di una complicanza in sede respiratoria. Il giorno 12 il malato ebbe un brivido violento e la febbre già non lieve si fece ulteriormente elevata supe-

rando il 39° e toccando in qualche acme anche 40°. Essa non assunse un carattere di netta continuità, ma si mantenne modicamente remittente. La diagnosi di broncopolmonite della base destra si rese evidente dai reperti obiettivi. L'espettorato assunse caratteri coerenti; fu constatata una leucocitosi di 15.000 globuli bianchi; l'emocultura fu costantemente negativa.

La resistenza dell'organismo del nostro malato si rivelò non comune poichè dopo quattro giorni la febbre si attenuò per altri due e infine scomparve completamente. Per contro il quadro neurologico non accennò a modificarsi che in peggio, come già è stato detto accennando alla comparsa dei disturbi trofici ed alla progressione verso l'alto del livello di compromissione midollare. Il giorno 20, cioè in quattordicesima giornata di degenza, si fecero notare i primi segni di deficienza funzionale del cuore: polso frequente, riduzione di pressione, lieve cianosi, affanno di respiro, depressione generale. Inoltre il paziente ebbe periodi di assopimento, fu tormentato da ripetuto singhiozzo insistente e non dominabile, accennò a senso di debolezza anche agli arti superiori, nei quali tuttavia i riflessi apparivano presenti e vivaci, la sensibilità integra. I cardiotonici migliorarono momentaneamente la situazione circolatoria, ma alla mezzanotte dello stesso giorno 20, cioè circa in 24ª o 25ª giornata di malattia le condizioni precipitarono: il polso si fece da frequente improvvisamente debole e raro, il viso divenne intensamente pallido-cianotico, la coscienza si oscurò in brevi istanti e la morte sopravvenne entro pochi minuti.

Dopo completo riesame della cartella clinica e riflessione sul complesso non semplice di fatti osservati, la diagnosi è stata la seguente che espongo senza ripeterne e ridiscuterne qui gli elementi, che sono stati man mano sopra già prospettati.

Diagnosi clinica: meningomielite acuta lombosacrale; broncopolmonite della base destra; insufficienza cardiaca.

L'esame autoptico diede i seguenti risultati brevemente riassunti. Broncopolmonite a focolai multipli, in fase ancora non risolta alla base destra, con pleurite fibrinosa della stessa sede. Cuore fortemente dilatato nel ventricolo destro, miocardio molle e meno resistente alla dilacerazione che di norma. Fegato modicamente ingrandito, con caratteri della stasi, milza normale, reni congesti. Cranio: modico edema del cervello, sostanza nervosa integra, lieve opacamento della leptomeninge nella fossa media. Rachide: asportati i corpi vertebrali, viene esaminato il midollo dal 3° segmento dorsale alla coda equina; aperto il sacco durale, questo appare libero e pervio in tutta la sua estensione, senza zona alcuna di reazione flogistica o di aderenza o comunque di interruzione. La superficie del midollo è di colore normale, ha un aspetto un poco zigrinato in corrispondenza del rigonfiamento lombare, la cui palpazione prudente rivela una consistenza molle insolita e dà una sensazione paragonabile alla fluttuazione. Fatti in serie dall'alto in basso numerosi tagli paralleli, si osserva che la superficie midollare di taglio è normale per breve tratto, poichè circa tra il 4° e il 5° segmento dorsale inizia una alterazione molto manifesta, limitata al centro del midollo avente tutte le caratteristiche della ematomielia centrale: nelle sezioni più alte trattasi di un punto emorragico centrale, che si amplifica leggermente nei tagli sottostanti. Proseguendo nelle sezioni, si constata che la lesione centromidollare ematomielica si prolunga in basso per l'altezza corrispondente di 4 vertebre, finchè all'altezza della 9ª dorsale la superficie di sezione muta aspetto: il taglio a questo livello dà luogo a fuoruscita di un liquame denso, vischioso, colore di cioccolata fusa, che occupa una vasta cavità avente tutta l'altezza del midollo lombosacrale, fino al cono terminale, formatosi a spese della sostanza grigia e bianca del midollo, la quale appare totalmente distrutta, ad eccezione di un esile strato periferico, ridotto a meno di un millimetro di spessore nella parte anteriore ed ancora più sottile nella parte posteriore. In altri termini il midollo spinale, da un livello appena sotto la 9ª dorsale

al cono terminale, è trasformato in una sacca, a guisa di un lungo dito di guanto, a sottile parete ed a cavità unica, riempita di materiale irriconoscibile costituito da sangue e da sostanza nervosa disfatta. Dalla forza con la quale il liquame esce dalla linea di taglio, si può dedurre che esso è contenuto nella sacca sotto una certa pressione, questo fatto spiega come sia apparsa conservata la forma esteriore del midollo a sacco durale aperto. Coda equina non alterata da essudati nè da altre abnormi condizioni.

Il reperto di autopsia, corredato dall'esame istologico, merita di essere brevemente commentato nei confronti del quadro clinico. Non occorre dilungarsi sulle conferme dei rilievi cardiopolmonari. La lesione midollare, che più interessa, presenta due aspetti distinti: nella porzione 4ª-8ª dorsale trattasi chiaramente e semplicemente di ematomielia. L'esame microscopico dimostra che l'ematoma è centrale, di aspetto recente, si propaga verso l'alto lungo la cavità ependimale, ora limitato a questo, ora diffuso all'esterno, comprimendo o invadendo eccentricamente la sostanza nervosa non ancora disfatta. Questo stato di cose può ritenersi coerente con la progressione dei sintomi paralitici, di moto e di senso, osservata nel decorso della malattia, anche se il livello superiore della sintomatologia non coincide con quello più elevato della lesione emorragica: Ma sta di fatto che questa decresce di ampiezza verso l'alto fino a costituire a livello della 4ª D. soltanto un punto emorragico, corrispondente allo spazio ependimale appena dilatato da sangue. E d'altra parte i sintomi nervosi hanno rivelato un evidente carattere di ascendenza. La ematomielia dorsale è pertanto da interpretarsi come fenomeno più recente della sottostante lesione lombosacrale ed a questa conseguente. Un esame istologico particolareggiato del midollo nella porzione ritenuta corrispondente alla sede di inizio dei sintomi mielitici non è stato possibile per la quasi totale colliquazione del tessuto. Dopo incisione la sacca sacrolombare si è afflosciata e svuotata del contenuto fluido costituito di materiale necrotico amorfo commisto a sangue. È residuato un involucro quasi velamentoso corrispondente ad un limitatissimo ed appena riconoscibile manicotto di sostanza nervosa residua, addossato all'involucro della pia madre. In questo residuo di midollo e nella meninge sono stati trovati con l'esame microscopico focolai multipli, in parte confluenti, a carattere nettamente infiammatorio, costituiti da globuli bianchi polinucleari e linfociti. Sulla base di questi reperti, per quanto esigui, ritengo che la primitiva lesione possa autenticamente ritenersi come mielitica, anzichè essa pure ematomielica, quale poteva il reperto macroscopico far momentaneamente sospettare, pur considerato che di ematomalacia si dovrebbe, se mai, per esattezza parlare, piuttosto che di ematoma semplice. A conferma dell'esame istologico e della deduzione fattane in senso mielitico, occorre tenere conto della insorgenza graduale della malattia, anzichè brusca, dei fenomeni clinici, dell'andamento febbrile iniziale e degli altri sintomi di mielite, che sarebbe ozioso ripetere, nonchè della età del malato e della inesistenza in esso di condizioni morbose riguardanti particolarmente le strutture vasali e pertanto predisponenti alla ematomielia spontanea. È invece più comprensibile che la emorragia si sia svolta in terreno colpito da mielite acuta, che il rammollimento abbia interessato il focolaio mielitico ed emorragico insieme ed abbia costituito di conseguenza la lesione riconosciuta all'autopsia, precisabile quindi ora come ematomielite acuta malacica sacrolombare. La eziologia del processo non è stata messa in chiaro dalle indagini fatte in vivo nè dalle ricerche istologiche: ogni induzione sarebbe soltanto ipotetica.

Restano infine a considerarsi i fenomeni constatati del blocco liquorale (scarsità di liquido nello sfondato durale, caduta a 0 della pressione, minimo e lento affluire successivo di liquor, prova di Queckenstedt negativa, differenze salienti di costituzione del liquor inferiore a confronto di quello suboccipitale), in contraddizione col risultato della prova di Sicard e Forestier e con la constatata interruzione del cavo subaracnoideo essendo stata constatata al tavolo di autopsia, nè di carattere adesivo infiammatorio, come venne supposto, nè di altra natura ad azione comunque meccanica, che parve assai meno logico prospettare. In queste non comuni circostanze può esservi con tutta verosimiglianza una spiegazione che trae origine dalle considerazioni di due fatti: l'essere ridotto il midollo sacrolombare per tutta la sua altezza ad una sacca a cavità unica, avente la forma approssimativa di un tubo di gomma lungo parecchi centimetri ed una parete sottile e cedevole, che alla palpazione permetteva di avvertire una fluttuazione; in secondo luogo la natura fisica del contenuto di questa sacca, cioè un liquame omogeneamente fluido, seppur denso e vischioso. Si ricordi che la puntura lombare è stata eseguita a malato seduto: come non pensare quindi che in questa posizione, ad esso abituale, il liquame della sacca di rammollimento tendesse a gravitare verso il fondo del dito di guanto costituito dalla pia e dal tenue strato midollare residuo, accumulandosi nella parte più bassa di esso, sfiancando la cedevole parete ed ostruendo, col rigonfiamento costituito dalla deformazione inferiore del cilindro midollare, lo spazio subaracnoideo. Si comprende come il lipiodol possa per l'alto suo peso specifico avere superato questo ostacolo con facilità senza dimostrarne la presenza, ma è parimenti comprensibile come la omogeneità di costituzione del liquor possa esserne risultata modificata nel senso constatato e possano essersi anche manifestate le altre parvenze di blocco. Può pertanto definirsi questo un blocco apparente o pseudoblocco, intendendosi che la genesi di esso testè prospettata eserciti una azione paragonabile a quella esercitata da un tumore intramidollare, che accrescendosi dall'interno verso l'esterno riduca e infine ostruisca lo spazio subaracnoideo, ma che, a differenza di questo caso, l'ostacolo non sia rigido, resistente e permanente, bensì cedevole, deformabile quindi dalla presenza nello spazio subaracnoideo di una sostanza più pesante del liquor e dello stesso liquame intramidollare, come è il caso appunto del lipiodol 40 %.

Non posso escludere che questa spiegazione soltanto verosimile ed approssimativa dei fenomeni di pseudoblocco liquorale, osservati in questo caso, incontri obiezioni. Ma, ove anche non si voglia insistere nel sostenere il meccanismo sopra prospettato, ammettendo come l'importanza di una discussione teorica ne sia piuttosto limitata, ritengo invece possa riuscire utile inserire nella semeiologia delle compressioni midollari questa evenienza, non comunemente segnalata, di un pseudoblocco del liquor da ematomielite malacica.

RIASSUNTO.

Con la osservazione clinica, anatomica ed istologica del caso presente l'A. intende portare un contributo alla semeiologia e alla clinica degli stati di blocco del liquor cerebrospinale. In questo caso si tratta di un blocco apparente verificatosi in circostanze non comuni nel corso di una ematomielite acuta malacica del midollo sacrolombare.

IV.

CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ « MARTIN LUTERO » HALLE A SAALE
Direttore: Prof. T. BRUGSCH.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. Sen. N. PENDE.

Il diabete plurighiandolare: riporto di alcuni casi.

Dott. FRANCO INTRONA, assistente.

La letteratura sul diabete plurighiandolare, in questi ultimi anni, appare particolarmente ricca. Di questa sindrome, per la prima volta inquadrata in modo chiaro dal mio maestro Pende, e da tutti oggi ammessa, è necessario definire la portata, essendo apparsi lavori e sopratutto casistiche cliniche che invece di delimitarne e specificare tale concetto, l'hanno generalizzato perdendo di vista i precisi confini direttivi.

Così l'idea originaria, la quale fa del diabete plurighiandolare una meiopragia pancreatica interna, definitiva, sostenuta da tutto un complesso di squilibri e correlazioni umorali endocrine, non è stata rispecchiata con fedeltà ed alcuni di questi casi furono declassati sino ad una semplice glicosuria passeggera di natura tiroidea, ipofisaria, ecc. e come tali risultarono terapeuticamente risolti.

Non era dunque solo il pancreas a regolare il ricambio dei carboidrati, ma tutte o quasi tutte le ghiandole a secrezione interna, e questa regolazione non è autonoma ma variabile per influenza delle altre ghiandole endocrine e delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo, come pure ogni singola glandola a secrezione interna può far variare la funzione delle altre e il tono di tutte e due le sezioni del sistema vegetativo. Vediamo quindi nell'interpretazione odierna di questi casi una conferma diretta al concetto d'ordine generale da cui Pende era partito nell'affermazione delle sue teorie: « Le ghiandole endocrine si influenzano reciprocamente e influiscono sul tono funzionale del sistema nervoso vegetativo e sono da questo influenzate ». Una via di osservazione sperimentale e clinica si apriva a chi avesse cercato di stabilire i meccanismi per cui l'ormone pancreatico in questi casi non era più in grado di esercitare la sua azione.

Naturalmente e con sempre maggiore fondatezza si pensò alla tiroide: già Troell, Tyrenius e Olowson avevano parlato di glicosuria nei basedowiani e l'avevano notata nell'1-20 % dei casi; Eggert Möller aveva precisato che la glicosuria era sintomo costante del Basedow puro e si accompagnava a iperglicemia (Denis, Aub, Minot) secondo gli stessi Troell, Tirenyus, Olowson, sino ad un terzo dei casi.

Più evidente appare lo scompenso del ricambio glicidico in questi malati

dopo carico: glicosuria alimentare si avrebbe così nel 60 % dei Basedowiani secondo Kraus e Ludwig e Chwostek, Sattler riferisce di AA. che l'avrebbero osservata nel 90 %, mentre altri riporterebbero cifre di gran lunga inferiori: Sattle stesso conclude per un tasso aggirantesi sul 3 ×.

In un precedente studio io ho esaminato le condizioni in cui viene a trovarsi il metabolismo dei carboidrati in seguito alle alterazioni molto avanzate dell'equilibrio ormonico e neurovegetativo dei basedowiani.

È manifesta qui la tendenza della glicemia ad assumere valori alti specie dopo carico di glucosio, e d'altra parte è confermata per questi pazienti una più decisa tendenza alla glicosuria dato anche l'abbassamento della soglia renale al glucosio che mi è stato possibile mettere in evidenza.

Diabete vero e proprio nel 0,6 % dei basedowiani ha osservato v. Noorden in uno studio basato su 10.000 ammalati di Flajani Basedow onde egli parla di « Diabete tiroideo ». Nelle opere di Krabbe, Falta, Achard, Brugsch il diabete è citato come malattia cui si deve pensare nel Basedow; nella nella scuola di Brugsch Hosters ha ancora una volta ribadito l'importanza della concezione plurighiandolare del diabete per lo stretto gioco d'assieme tra i vari ormoni del decorso fisiologico del ricambio onde nel deficit come nell'iper-funzione di un ormone varia il meccanismo degli altri increti. Degne di esser tenute in considerazione sono le osservazioni degli Autori americani, anche per il vasto materiale su cui sono basate; Wilder su 3471 Basedowiani noto 75 diabetici e cioè l'1,10 %; dall'altra parte di 1249 diabetici 38 erano anche ammalati di morbo di Basedow e cioè il 3 %. Forme plurighiandolari di diabete sono riportate anche da Joslin e Lahey. Su ampia casistica di diabete plurighiandolare riferisce John (40 diabetici su 92 malati di morbo di Basedow), ma non si può attribuire a queste osservazioni, un valore statistico nel senso proprio della parola, poichè i casi erano scelti con particolari criteri selettivi da un ampio numero di ammalati di tiroide e poi vi sono stati compresi quei pazienti che dimostravano glicosuria e iperglicemia sino a 2 ore e mezza dopo i pasti: inoltre non sono riportati i casi originali per cui non è possibile orientarsi con precisione sulla portata di queste osservazioni: comunque l'affezione plurighiandolare è molto evidente in questi casi.

Queste idee hanno ottenuto un consenso completo da parte dei chirurghi americani che sono giunti a proporre metodicamente la strumectomia nel diabete; per un deciso miglioramento, parlano infatti le osservazioni di Fitz su 9 casi di diabete tiroideo, scelti su un materiale di 1800 basedowiani e quello di Wilder, Joslin, Lahey, Andersen. Il reperto di Rodhemburg e O'Day di una guarigione della sindrome diabetica dopo strumectomia ha valore clinico limitato poichè manca nei pochi casi riferiti da questi autori un controllo del valore glicemico; J. Holst, invece avrebbe avuto risultati favorevoli solo nei casi lievi di diabete; nei casi gravi questo Autore è contrario alla strumectomia. Comunque è da tutti esclusa una regressione completa della sindrome diabetica e in questo senso ha concluso recentemente anche Hailehol.

Agli stessi effetti porta in questi casi una energica terapia deprimente la funzione tiroidea come la nostra Scuola da anni ha dimostrato.

In accordo con questi dati è la maggior sensibilità all'insulina dei tiroidectomizzati (Marks) sebbene si debba considerare che in questi soggetti vi è già ipoglicemia e aumento della tolleranza dei carboidrati: in ciò accordano le osservazioni condotte sin dal 1895 da Ewald e dopo di lui nel 1906

da F. Müller che avevano visto insorgere diabete nei mixedematosi sottoposti a terapia tiroidea e Dennig e poi Georgjewski, Cramer e Krause, Labbè, Kiriyama misero in evidenza glicosuria dopo somministrazione di tirossina. Infine è degno di rilievo il fatto che nei cani diabetici la somministrazione di tiroide abbassa il potere ipoglicemico dell'insulina (Kraus e Brugsch) ed infine è da considerare la possibilità di una ipoglicemia post-insulinica mortale qualora l'apporto di sostanza tiroidea sia stata eccessiva (Kohler).

Altra glandola che gioca un ruolo predominante è l'ipofisi. Infatti sin da quando Pier Marie identificò la sindrome clinica dell'acromegalia fu colpito dalla frequenza con cui in questi malati si determinava la sindrome diabetica (secondo la sua statistica 50 %). In seguito Borchard l'ha riscontrata in 63 casi su 176 P. e cioè nel 40 %, Davidoff e Cushing nel 25 %, mentre cifre più basse riferirono Hansermann (12 %) e Hunsdal (10 %). Oppenheimer ha pubblicato un caso di acromegalia che venne operato per tumore adenomatoso dell'ipofisi: in questo paziente tre anni dopo sopravvenne diabete insipido che scomparve dopo 5 anni per lasciare il campo a diabete mellito.

Altrettanto dimostrativo è il portato dei dati sperimentali; Cushing aveva infatti notato un aumento della tolleranza per i glucidi nei cani ipofisectomizzati: Houssay e Biasotti videro così migliorare o cessare del tutto la sindrome diabetica in animali parzialmente o totalmente pancreasectomizzati. Ulteriori studi sperimentali convalidarono questi fatti: riuscì infatti a Borchardt, Cushing, Ott, Houssay, Burn, Goettsh, Jacobson, Voegtlin, di dimostrare che l'ormone del lobo posteriore ipofisario dava iperglicemia e glicosuria sebbene non in tutti i casi (Claude, Baoudouin, Garnier e Schulmann), mentre Achard, Binet e Ribot videro salire più nettamente la glicemia e apparire glicosuria se nel corso di una prova di carico da somministrazione di glucosio si iniettava estratto di ipofisi posteriore: inoltre Burn e Dale, Cushing e Davidoff hanno visto che l'ipofisi posteriore non ostacola l'azione dell'insulina se è somministrata a grandi dosi. Per il lobo anteriore sono interessanti gli studi di Anselmino e Hoffmann, che credettero di aver isolato un ormone pancreatropo, ad azione stimolante l'accrescimento e la proliferazione degli isolotti di Langerhans e che impedirebbe l'iperglicemia da carico di glucosio o adrenalinica, mentre non agirebbe nel cane spancreato.

Concludendo per la post-ipofisi sembra assodata l'azione sul metabolismo glicidico e più propriamente nulla essendo l'azione della vasopressina, dell'ossitocina. In ciò concordano anche le ultime ricerche di Simmonet, Fiessinger, Guj, Laroche. Ratherew che riporta gli studi di questi AA. crede che l'azione del lobo posteriore sia in gran parte « d'emprunt » poichè le secrezioni del lobo anteriore passano attraverso il posteriore.

Molto più decisivi sono i rapporti di antagonismo tra ipofisi e ormone pancreatico: Houssay e Magenta hanno dimostrato che l'insulina è più attiva negli animali ipofisectomizzati mentre l'insulino-resistenza si esalta se dopo si somministra in questi animali ipofisi (Di Benedetto, Luk e Coll, Biasotti e Rietti). Inoltre è riuscito a Remy Collin di dimostrare una secrezione più abbondante della colloide ipofisaria (specie per la pars intermedia) in seguito a iniezione di insulina. Comunque risulta confermato da Sendrail che in alcune affezioni ipofisarie v'ha sensibilità esagerata all'insulina. In conclusione per l'adenoipofisi v'ha chi parla di azione diretta sul metabolismo glicidico senza l'intervento del pancreas mentre altri ammettono che la

secrezione ipofisaria, antagonista dell'insulina, agirebbe come l'adrenalina, attraverso tale intermediario (La Barre).

Una parte notevole nel determinismo della sindrome da noi presa in esame ha la surrenale.

Di essa la parte corticale palesa evidente sinergismo d'azione col pancreas: infatti la sua somministrazione nel diabete dà diminuzione dell'azoto e della glicosuria (letteratura da Kolmer Kolde, Hatai, Donaldson, Jaffee, Marine, Matusuyama e Grank).

Per la midollare è noto che l'iperglicemia da adrenalina non è l'effetto di una ostacolata funzione insulare, e infatti la si può ottenere anche dopo pancreasectomia (Kraus e Wecheselbaum, Herxeimer) o nei cani diabetici dopo alte dosi di estratto. Non si può tuttavia parlare di variazioni anatomiche nel diabete clinico (Lalfeldt) e sperimentale (Watrin e Florentin); ed è questione molto dibattuta se l'andamento del diabete presenta un deciso miglioramento in seguito alla enervazione delle surrenali (Pende). Essa agisce comunque senza l'intervento dell'adrenalina (Nitzescu) sul meccanismo d'azione in esame. V'è chi pensa che intervengano qui fattori di mobilizzazione del glicogeno muscolare (Nitzescu) o epatico (Clark, Imzie, Bum e Welling) o attraverso una inibizione della utilizzazione dello zucchero da parte dei tessuti per alterazione del circolo capillare (Hines e Secse).

Un altro fattore che viene a caratterizzare la particolare gravità, che spesso questi diabeti plurighiandolari presentano hanno messo in evidenza le esperienze di Anselmino e Hoffmann, che avrebbero isolato dalla adenoipofisi un ormone chetogeno e di qui la maggior tendenza all'acidosi, che è oggi considerata uno dei sintomi più sicuri onde la sindrome plurighiandolare si svela.

Un'altra ghiandola che alla luce delle moderne ricerche e all'esame delle complesse manifestazioni cliniche della malattia va acquistando una influenza sempre più decisiva nel determinismo di queste sindromi è l'ovaio. Io ho richiamato l'attenzione sul reperto relativamente frequente di una glicosuria durante l'esaltazione mestruale del ciclo ovarico con una concordante iperglicemia: di essa sinora si sono date spiegazioni molto diverse. In alcune diabetiche seguite durante tutta la durata del ciclo ovarico io ho pututo nettamente individuare durante il periodo mestruale un aggravamento della sindrome; si è avuta qui iperglicemia e la glicosuria diventò più intensa o si presentò in quei casi in cui il controllo dietetico o la somministrazione di insulina l'avevano allontanata; spesso poi subentrò chetonuria. Il peggioramento delle condizioni generali delle pazienti ha reso necessario durante il periodo mestruale l'istituzione di un controllo dietetico severo o la somministrazione di dosi sempre più abbondanti di insulina. Comunque è bene fissare il concetto che qui entrano in gioco anche altre influenze nel senso di una esaltazione durante il ciclo mestruale della funzionalità tiroidea, surrenale e preipofisaria.

Tutti questi dati clinici e sperimentali dovuti all'intenso progredire degli studi endocrinologici di questi ultimi anni portano qundi a riaffermare il concetto del mio Maestro dal quale siamo partiti: è dall'armonia dei fattori ormonici e neurovegetativi che viene sostenuto il decorrere fisiologico del ricambio; e laddove si venga a determinare una ipofunzione o un aumento dell'attività di un ormone il meccanismo degli altri increti non resta invariato.

Nella maggioranza dei casi il diabete, resta quindi una distrofia endocrinosimpatica, con predominio della meiopragia pancreatica.

I casi clinici sono stati da me osservati presso la Clinica medica della Università di Halle: ringrazio il prof. T. Brugsch per avermene affidata la pubblicazione.

Berta F., 56 anni. Nulla nel gentilizio. Da bambina morbillo: mestruò a 12 anni e le regole furono sempre normali per durata, quantità, ecc. Da sei anni climaterio. Marito e tre figli viventi e sani. A 34 anni difterite. La p. è stata sin da giovane poco calma e facilmente irritabile. Tre anni fa dato l'insorgere di uno stato continuo di agitazione, tachicardia, con forte perdita di peso si decise a farsi visitare da un medico che le diagnosticò l'affezione Basedowiana e ne iniziò la cura; ne seguì un miglioramento passeggero: la p. ricorre ora alla nostra Clinica perchè oltre al peggioramento sempre più marcato dello stato generale, ha notato negli ultimi tempi l'insorgenza di sintomi che sin'allora non si erano mai manifestati come inestinguibile senso di sete, minzione dolorosa e bruciore ai genitali esterni.

La p. è ora in buono stato di nutrizione e forza. Esoftalmo molto evidente; Möbius e Gräfe positivi. Al collo è facilmente palpabile uno struma tiroideo specie a carico del lobo destro L'esame dell'apparato respiratorio ha rivelato lievi rantoli sibilanti in tutt'e due gli ambiti polmonari, specialmente intensi agli apici, mentre pel restante v'era il reperto di un rafforzamento del murmure vescicolare. L'esame radiologico ha messo in evidenza un ombreggiatura del campo superiore destro. In questa ombreggiatura si riconosce chiaramente sopra la clavicola un focolaio chiaro della grandezza di 10 pf. Sembra di vedere sotto la clavicola un'altra zona similmente chiara. In ambedue i lati debbene con prevalenza a destra, v'è una rete a piccole e medie macchie con rafforzamento *in toto* della trama polmonare. V'è quindi il reperto di un infiltrato nel campo superiore destro con zone di colliquazione tubercolare. Il cuore è dilatato specie a sinistra. C'è un soffio sistolico alla base e all'apice: il fascio vascolare appare ingrossato anche al controllo radiologico. È presente nettamente il ritmo di galoppo: 84 battiti al minuto. P. A. 170-175. Nulla di patologico all'esame degli organi addominali. Evidentissimo il tremore delle mani. Metabolismo basale + 43,32 %, glicemia all'ingresso (Hagedorn-Jensen) 200 %. La curva glicemica postalimentare raggiunge dopo un'ora valori una volta e mezza superiori a quelli del tasso di partenza ed è ancora alta dopo la quarta ora. Curva glicemica postinsulinica del tipo insulino-resistente. L'esame delle urine ripetuto ha rivelato oltre ad una glicosuria del 14,9 % notevole quantità di acetone e di acido acetacetico: albumina presente in tracce.

Nel breve tempo che precedette l'exitus oltre la terapia per l'affezione specifica polmonare fu iniziato un trattamento antitiroideo e si intraprese la somministrazione di insulina, ma solo dopo la terza irradiazione il metabolismo basale si abbassò a + 26,18 %; la glicemia raggiunse un valore di 0,170 % che ha poi conservato nell'ulteriore decorso, la glicosuria raggiunse tassi meno elevati onde fu possibile ridurre la somministrazione di insulina e contemporaneamente aumentare la quantità dei carboidrati: la glicemia si abbassò sino a 140-150 % pur con oscillazioni tra 180 e 195 e la glicosuria scomparve a volte del tutto: nel frattempo il peggioramento dell'affezione specifica polmonare si fece più manifesto; subentrò indi ittero che portò l'ammalata sino al coma epatico e all'exitus.

Questo caso è interessante per il quadro clinico di una sindrome Basedow-diabete, per il suo comportamento di fronte all'istituzione della terapia, e per i risultati dell'esame autoptico: questo ha fermato il reperto di una tbc. cirrotica cavernosa essudativa del lobo superiore destro come causa di morte. V'era inoltre dilatazione del ventricolo sinistro, endocardite ,abbondanti suffusioni emorragiche subepicardiche. Emorragie v'erano anche al laringe, trachea, stomaco, intestino, bacinetti renali, vescica: cicatrici di inforto renale: il fegato era in avanzato processo di atrofia acuta: a carico della tiroide struma parenchimatoso, atrofia dell'ovaio; l'esame del pancreas ha confermato il dato clinico.

Marta D., 66 anni, nubile. Nulla di notevole nel gentilizio. Da bambina ha sofferto dei comuni esantemi. A 46 anni ha subito l'asportazione dell'utero per malattia che non sa precisare. Da circa 16 anni è soggetta a lipotimie e cefalee persistenti per cui più volte ricoverata in Clinica. Ha notato allora un ingrossamento sempre più notevole delle articolazioni delle mani e dei piedi, che a detta della p. nello spazio di 3-4 anni ha portato alle evidentissime deformazioni acromegaliche quali si possono oggi osservare.

Cinque anni fa a causa di un peggioramento della sindrome, dimagramento e so-

pratutto dell'insorgenza di inestinguibile senso di sete si sottopose ad un accertamento sanitario nel corso del quale le venne diagnosticato « diabete molto grave ». Ricoverata or sono due anni nella nostra Clinica (Halle) fu sottoposta ad un esame radiologico del cranio che dette il seguente risultato: calotta cranica molto notevolmente ispessita; seno sfeno parietale chiaro, largo; seno frontale fortemente sviluppato. È evidente l'atrofia dei processi mascellari. Fessure orbitarie larghe. Sella turcica fortemente allargata; l'ingresso della sella è largo; usura della sella più evidente a destra. Dei processi clinoidei anteriori se ne può con sicurezza riconoscere uno, probabilmente il sinistro. Il reperto dell'esame radiologico della mano presenta i caratteri classici dell'acromegalia.

Dal complesso dell'esame clinico si può accertare che si tratta in questo caso di un tumore ipofisario con acromegalia. L'esame del fondo e dell'occhio ha dato il seguente risultato: atrofia bilaterale del n. ottico per tumore ipofisario. Bilateralmente anomalie di refrazione molto forti (astigmatismo, ipermetropia). Nella cornea bilateralmente ci sono offuscamenti nella zona che rimane sempre scoperta dalle due palpebre (deposizione di grasso (colesterina) o deposizione di sali (sali di calcio).

L'esame del fondo dell'occhio rivela pupille *in toto* pallide, specie nella metà temporale. A sinistra il reperto è più evidente che a destra. Pel resto il fondo oculare è normale. Campo visivo: a destra e a sinistra variazioni tipiche patologiche e propriamente impiccolimento del limite periferico per il bianco e per i colori riferibile ad una compressione nella regione del chiasma.

Come dati sul ricambio glicidico sono riportati una glicemia di 0,232 % con una glicosuria del 10,7 % con presenza di acetone e acido acetacetico nelle urine; la curva glicemica postalimentare raggiunge dopo 2 ore valori doppi dei valori di partenza e si abbassa solo di poco nelle due ore successive. L'esame clinico generale mise in evidenza: per il torace all'esame Röntgen apici bilateralmente diffusamente ombreggiati, cuore *in toto* dilatato; fascio vascolare largo. Molto interessante è qui il reperto di un'ombra retrosternale alta a margini arrotondati interpretata quale struma retrosternale. Durante il corso dell'accertamento diagnostico l'applicazione di una dieta rigorosa, la somministrazione di 120 unità di insulina giornaliere per 5 giorni non portò ad alcuna variazione del quadro della malattia. Venne immediatamente istituito il trattamento Röntgenterapico profondo della regione ipofisaria: nel corso di una settimana la glicemia scese a 163 %; la glicosuria si presentò solo in tracce, i corpi chetonici scomparvero nelle urine: l'insulina fu ridotta a 20 unità *pro die*, la razione alimentare fu portata a 2102 calorie.

In tali condizioni la p. è stata dimessa.

H. Gertrude, 32 anni, casalinga. Nel gentilizio padre diabetico. La p. maritata con un uomo sano non ha avuto figli. Nell'infanzia essa ha sofferto rachitismo: pel resto dice di essere stata sempre bene. Le mestruazioni furon regolari sino a 4 anni fa per epoca, quantità del flusso, durata, sono state caratterizzate dopo tale periodo dall'insorgenza di dolori addominali violenti e vomito tuttora presenti. La malattia attuale è insorta da circa sei mesi quando per la prima volta la p. ha accusato stanchezza generale, cefalea, insonnia, bruciore alla minzione.

La p. si presenta oggi in uno stato di nutrizione molto abbondante: è alta m. 1,66 e pesa kg. 108. L'esame clinico generale non ha messo in rilievo dati patologici particolari. V'era una glicemia di 0,198 % a digiuno con una glicosuria di 5,5 % e chetonuria evidente. La curva glicemica post-alimentare ha raggiunto il valore massimo dopo un'ora e si è mantenuta molto alta sino alla terza ora, momento in cui il plateau iperglicemico ha cominciato a decrescere. L'iniezione endovenosa di 10 unità di insulina non è stata capace di provocare variazioni decise del tasso glicemico. La determinazione del M. B. ha dato un valore di — 7,6 %. Azione specifico-dinamica dopo un'ora 7,8 %, dopo due ore 9,4 %, dopo tre ore 16,6 %.

L'esame radiologico della sella turcica ha messo in evidenza una sella appianata. L'istituzione di un controllo dietetico severo e la somministrazione di 130 U. di insulina al giorno non hanno influito decisivamente sul quadro clinico: assodato il fattore ipofisario, come Brugsch aveva intuito dopo il risultato di alcuni di questi esami, l'ammalata è stata sottoposta all'irradiazione profonda della regione ipofisaria. Fu così possibile per la dieta portare immediatamente la somministrazione di albumine da gr. 10,5 a 55,9, quella dei grassi da gr. 4,1 a gr. 100,4 e i carboidrati da gr. 63,1 a gr. 100, con un complesso di 1281 calorie al posto delle 341 dei primi tre giorni. L'insulina venne ridotta a 10 u. al giorno. La p. dimostrò di sopportare benissimo tale trattamento: la glicemia si abbassò a 130 %, la glicosuria scomparve, la sintomatologia clinica generale migliorò

rapidamente; l'ultimo controllo glicemico un giorno prima che l'ammalata lasciasse la Clinica dette un valore di 0,160 dopo oscillazioni trascurabili durante il mezzo mese della sua permanenza in Clinica. La glicosuria si mantenne sempre assente; l'acido acetacetico scomparve anche dalle urine.

Ida M., 50 anni, maritata. Nel gentilizio niente di notevole: marito vivente e sano. Tre figli sono morti in tenera età.

Ad eccezione dei comuni esantemi dell'infanzia la p. dice di aver goduto sempre buona salute. Mestruò a 15 anni: le regole si sono mantenute regolari sino a sei mesi fa, carattere che hanno da allora completamente perduto; contemporaneamente la p. ha sofferto allora di violente nevralgie del facciale destro che si sono protratte per circa tre mesi. Da tale epoca la p. è estremamente eccitabile, soffre di insonnia ed è notevolmente dimagrita; ha poi notato tremote sempre più diffuso delle mani che ha finito per impedirle ogni lavoro; caduta dei capelli, ecc. All'ingresso in Clinica le condizioni generali di nutrizione e di forza appaiono tuttavia soddisfacenti: evidentissima la Merseburger trias, la triade di Flaiani Basedow confermata da una tumefazione molto evidente a carico della tiroide, specie nel suo lobo destro. P. A. 150-75. Metabolismo di base: + 78,5 %. L'esame delle urine ha rivelato una glicosuria di 17,2 % con assenza di acetone e di acido acetacetico e di albumina: la diuresi è ora di circa tre litri al giorno. È stata quindi determinata la glicemia (Hagedorn-Jensen) che ha dato un valore di 0,250 %. Non è riuscito di poter ottenere il compenso coll'istituzione di una dieta rigorosissima: dopo qualche giorno si è dovuto ricorrere all'insulina e di questa se ne rese necessaria la somministrazione di dosi sempre maggiori sinchè nello spazio di una settimana si giunse a 60 U. giornaliere per gr. 51,49 di carboidrati, 74,43 di albumine e 136,80 di grassi. Durante tutto questo periodo la glicemia determinata ad intervalli di 3-4 giorni ha dato valori di 0,230 %, 0,228 %, 0,220 %. Nelle urine quasi sempre presente sino a discrete quantità il glicosio, l'acetone e l'acido acetacetico.

Dato il peggiorare delle condizioni generali venne eseguita una strumectomia parziale. Evidentissimo dopo una quidicina di giorni fu il miglioramento; la p. fu ancora degente in Clinica per un mese: durante tale periodo oltre la remissione della sindrome Basedowiana, aumentò di peso di circa un chilo e mezzo.

Il tremore delle mani si venne facendo sempre meno diffuso, l'azione cardiaca si andò normalizzando; fu possibile seguire il sempre più deciso miglioramento anche della sindrome diabetica: è stato così possibile ottenere il compenso con dosi sempre più limitate di insulina e quando l'ammalata lasciò la Clinica oltre un controllo dietetico sempre meno rigoroso le furono prescritte solo 20 U. giornaliere: in tale periodo la glicemia era di 0,132 %.

La p. era aglicosurica e nelle urine non v'era traccia di acetone e di acido acetacetico.

*
* *

Questi casi sono di una forza dimostrativa non comune e risultano sufficientemente inquadrati dalle precedenti note sullo stato attuale della questione della natura plurighiandolare della malattia diabetica. Appaiono così dimostrati i fattori neurogeno ed ormonogeno che il Pende con concetto unitivo ha qui riunito e che all'insorgere dell'insufficienza endocrina del pancreas svelano l'anomalia ereditaria con reazioni di consenso patologiche delle altre ghiandole e del S. N. V. sino al complesso quadro plurighiandolare del diabete.

Si giunge così alle « forme evolutive » del diabete dove il primum movens non sembra risiedere nel pancreas ma nel sistema nervoso vegetativo o in un'altra ghiandola. Lo sviluppo del diabete costituzionale si deve dunque concepire come il risultato della rottura di un equilibrio tra due sistemi di forze agenti in senso antagonistico nella regolazione del ricambio dei carboidrati. Da una parte l'ipereccitabilità costituzionale di alcuni apparati nervosi centrali e periferici, i quali favoriscono il passaggio del glucosio nel sangue circolante e quindi abbassano la tolleranza dell'organismo per i carboidrati ingeriti.

Con questa ipereccitabilità del S. N. V. è coordinata, per una reciprocità di rapporti funzionali indissolubili, una iperincrezione costituzionale di alcuni ormoni e principalmente degli ormoni tiroidei, ipofisari e adrenalinici. A questo sistema di impulsi nervosi ed ormonici abnormi che tende a creare uno stato di iperglicemia e quindi di glicosuria, si oppone l'attività dell'increzione insulare che vieta l'accumulo di glicosio nel sangue mediante la sua proprietà fissatrice del glicosio alimentare nella cellula epatica e nei muscoli e in tutti i tessuti in forma di glicogeno e mediante la sua influenza attivatrice sulla utilizzazione del glucosio ematico da parte dei tessuti stessi con influenza parallela e coordinata alla precedente.

Ad un certo momento l'equilibrio viene rotto o perchè gli impulsi nervosi e endocrini che agiscono in senso opposto all'insulina prevalgono a tal segno che la ghiandola insulare diviene insufficiente, si esaurisce e cade nello scompenso; o perchè intervengono nel pancreas alterazioni organiche (atrofia granulare per fibrosi arteriolocapillare, lesioni infettive), le quali diminuiscono l'attività ormonica della ghiandola che senza quelle alterazioni acquisite sarebbe stata sufficiente a mantenere il compenso di fronte ai fattori costituzionali diabetogeni sopra considerati.

V.

Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Signorelli.

Ulteriore contributo allo studio della fisiopatologia del leucemico.

(Ricerche complementari alle trasfusioni interleucemiche).

R. Gosio.

Guidati da presupposti teoretici confortanti l'eventualità che la leucemia cronica possa essere una sindrome ematica sostenuta da « carenza » o da « eccedenza » di sostanze o principi eccito-funzionali che difettino o eccedano rispettivamente nei due gruppi istogenetici fondamentali di leucemie, la mieloide e la linfatica, abbiamo intrapreso fin dal 1932 una serie di ricerche dirette a compensare reciprocamente il supposto dislivello cito-umorale di tali forme morbose.

Il mezzo sperimentale fu pertanto costituito nella pratica di trasfusioni reciproche compatibili fra pazienti affetti gli uni da leucemia linfatica cronica, gli altri da leucemia mieloide cronica. Trasfusioni massive, dirette, di aliquote che si aggirano intorno a 500 cc. di sangue la settimana, o scambi quotidiani di più piccole quantità a seconda che il concetto informatore portava a sperimentare.

È opportuno anzitutto ribadire come, giustificate le premesse e chiestane pubblica autorizzazione, tali esperimenti e il loro sviluppo ulteriore ad oggi, costituiscano una nostra priorità, mentre soltanto allo scopo di tentare la premessa etiologica infettiva delle leucemie, Schupfer dapprima e qualche

altro riercatore poi, hanno inoculato piccole quantità di sangue leucemico a pazienti affetti da malattie inguaribili. Queste ultime esperienze che nel senso voluto hanno dato risultato negativo, costituivano peraltro una certa garanzia che il sovraccarico reciproco portato con la trasfusione non poteva aumentare una eventuale carica infettiva leucemica già in atto. Inoltre avevamo ampie notizie e una certa esperienza personale sull'impiego delle trasfusioni di sangue fisiologico nelle leucemie in fase fortemente anemica e, specie nelle forme acute, la loro pratica si può dire che rappresenti un estremo tentativo di uso corrente. Villa ha p. es. specificamente trattato questo argomento fin dal 1927 ed anzi aveva registrato dei transitori miglioramenti, delle vere « fasi di ripresa » transitorie, o addirittura dei trapassi dalle acuzie alla sub-cronicità che davano a pensare come oltre al semplice apporto passivo di massa, nel sangue fisiologico potesse essere contenuto un principio modificatore delle direttive tumultuose del processo leucemico acuto. Di fatto, che l'emopoiesi e il reticolo-endotelio in specie possiedano una duttilità citoevolutiva a regolazione umorale è cosa oggi ammessa da molti, chè anzi si pensa peranco ad una auto-regolazione secretoria. Le ricerche originali di Torrioli e collaboratori che hanno portato all'isolamento di un estratto splenico idrosolubile potentemente mielo-inibente, rappresentano a questo proposito in campo leucemico una delle più brillanti acquisizioni sperimentali, se pure da esse non si sia ancora potuto scendere ad una loro razionale applicazione pratica.

Introzzi nel suo completo, recentissimo libro sulle trasfusioni ricorda spesso quelle interleucemiche da noi introdotte ed accanto accenna a tentativi non ancora pubblicati fatti anche nella Scuola di Ferrata. Ad ogni modo si tratta del primo cenno registrato nella letteratura (1937), dopo le nostre ricerche, cenno che poi venne ulteriormente confermato dallo stesso prof. Ferrata in una conferenza tenuta pure nel 1937 all'Istituto Regina Elena per lo studio e la cura del cancro in Roma. È per altro della Scuola di Pavia tutta una serie di meticolosi tentativi per cercare di influenzare la crasi ematica a mezzo degli ormoni (Zelaschi, Fieschi, Beltrametti), ma le sfumature che se ne traggono pur nella loro squisita importanza differenziale, non autorizzano a concludere che gli increti usati abbiano la forza nemmeno di profilare un quadro a tendenza simil-leucemica. Ricerche ad indirizzo analogo di Donnini e Soldi meritano di essere per le stesse ragioni menzionate. Ma ciò non ostante l'ipotesi che la leucemia possa avere uno sfondo endocrino basale, è ancora opinione di molti; prospettata dalla Scuola costituzionalista italiana è tuttora sostenuta in gran parte dalla Scuola clinica di Zurigo.

Ricordati per sommi capi questi fatti, possiamo quindi, senza timore di omissioni specifiche importanti addentrarci nello studio ulteriore dell'argomento e, nel caso concreto, nello sviluppo di alcune ricerche complementari che la pratica delle trasfusioni interleucemiche ci viene suggerendo.

Una delle basi fondamentali che rendevano eccellenti ma altrettanto difficili le condizioni di sperimentazione, era rappresentata dalla necessità che il cospicuo scambio ematico fosse reciprocamente compatibile, il che realizzammo nelle prime indagini fra due soggetti di gruppo sanguigno uguale. In seguito, questa difficoltà non indifferente è stata in parte alleviata ricorrendo a trasfusioni non più crociate, ma soltanto a trasfusioni dirette compatibili tra un leucemico donatore e uno recettore, mentre subito era pronto

un donatore sano per compensare con sangue fisiologico la sottrazione ematica fatta al donatore leucemico.

Fin dai primi tentativi ci interessò anzitutto sommamente di stabilire in qualche modo la biologia dei leucociti indotti in ambiente leucemico inverso, cioè la loro sopravvivenza è distribuzione circolatoria. Fummo più volte favoriti in questo intento dal fatto che non raramente, o meglio più spesso che nella forma mieloide, la leucemia linfatica cronica suole decorrere con fasi di relativa leucopenia. È facile in patologia ematica imbattersi in leucemie linfoidi con 15.000-30.000 leucociti per mmc. come è altrettanto frequente che i cronici mieloidi sopportino cifre abitualmente elevatissime e progressive sopra i 300.000 leucociti.

Orbene, fissata la nostra attenzione rispettivamente su due campioni del genere, curata la compatibilità di gruppo e che non fossero stati mai trattati, o da tempo non trattati con raggi X ad evitare che fossero portatori di Roentgen-leuco-lisine, noi eravamo portati a prognosticare quasi matematicamente, con una formula semplice, la distribuzione circolatoria dell'alto tasso leucocitario indotto nel sangue del soggetto relativamente leucopenico. Elementi di tale formula sono evidentemente la conoscenza precisa: 1) del tasso leucocitario del donatore e del recettore; 2) della quantità di sangue trasfuso; 3) la valutazione approssimativa della massa sanguigna totale del recettore riferita alle medie comuni. L'incognita da calcolare in base ai dati precedenti corrisponderebbe all'aumento della leucocitosi del recettore leucopenico in seguito al cospicuo apporto leucocitario, presupponendo che la distribuzione circolatoria dei leucociti avvenga in maniera uniforme.

Dato che non vi erano cause note di incompatibilità ematica nè costituzionale (di gruppo) nè acquisita (leucolisine terapeutiche) tale presupposto appariva altamente giustificato.

Ora non è qui il caso, dopo le numerose registrazioni ormai fatte in tali condizioni sperimentali, di discutere i singoli risultati ma di fissare la curva media che caratterizza il comportamento della leucocitosi numerica e morfologica del recettore. Un esempio medio più sicuro, lo possiamo appunto fornire circa la biologia dei leucociti mieloidi trasfusi in ambiente cito-umorale linfoide. Per il reciproco, cioè sulla biologa dei l. linfoidi in ambiente cito-umorale mieloide, per ragioni molteplici, i dati sono ancora scarsi e non concordi coi precedenti, quindi vi accenneremo appena preferendo analizzarli e tentare di interpretarli in un lavoro adeguato all'importanza delle discordanze registrate. Pertanto anche le ricerche collaterali che fanno oggetto di questa pubblicazione, sono principalmente un riflesso dei fenomeni osservati in leucemico linfoide trasfuso da leucemico mieloide e riguardano in maniera particolare leucociti della serie mieloide normali e patologici in via leucemica.

In sostanza non ostante le precauzioni prese nella scelta dei soggetti e l'impiego di trasfusione diretta massiva, le cifre leucocitarie calcolate in maniera ravvicinata ogni 5', mediante una opportuna organizzazione di controllo, sia nel sangue capillare che venoso, non hanno dimostrato oscillazioni degne di rilievo di fronte a quella che avrebbe dovuto essere la « *leucocitosi di somma* » legata all'apporto proporzionale di una massa leucocitaria davvero imponente. Ci troviamo pertanto di fronte ad un fenomeno di *mancata distribuzione circolatoria dei leucociti*, poichè la leucocitosi del recettore

permane indisturbata per circa 2-4 ore. In seguito, quando l'esperimento potrebbe credersi esaurito, essa si eleva alquanto rispetto al suo valore presperimentale.

L'interpretazione di questa « iperleucocitosi tardiva » e non proporzionale, è chiarita senz'altro dallo studio istologico contemporaneo del sangue. Essa è una iperleucocitosi in gran parte apparente, poichè non si tratta già di una semplice reattività leucopoietica del recettore, nè di una tardiva distribuzione di elementi trasfusi integri, bensì della comparsa più o meno graduale, ma quasi sempre rapida, in circolo di una grande quantità di nuclei liberi che vengono computati fra i leucociti, accompagnati da residui leucocitari di foggia varia che evidentemente in gran parte sfuggono alla registrazione numerica col Thomas-Zeiss. Reperto post-sperimentale davvero caratteristico che si prolunga in decrescenza per parecchie ore (18-20) e non ha che un approssimativo riscontro in certe determinate fasi leucemiche, specie linfoidi, in cui appunto la ricchezza di nuclei liberi e di placche reticolate costituisce un'impronta ematologica peculiare. Per controllo gli stessi soggetti sottoposti a trasfusione di sangue fisiologico nulla presentano di analogo che possa paragonarsi all'*iperleucocitosi tardiva apparente* nè in senso numerico nè morfologico, mentre in ogni caso era possibile accertare una congrua distribuzione degli elementi rossi trasfusi con il miglioramento proporzionale della crasi eritrocitica.

L'interpretazione di questi fatti non è altrettanto facile quanto la loro ormai precisa constatazione. Non ci soffermiamo nella descrizione di tanti dettagli — quali lievi oscillazioni numeriche più o meno marcate della leucocitosi, quali sottili variazioni morfologiche delle loro percentuali, con comparsa sporadica circolatoria di elementi della serie trasfusa sfuggiti evidentemente al processo di « captazione viscerale », più o meno danneggiati, ma bene riconoscibili sullo sfondo della uniforme morfologia linfoide del sangue recettore da cui spiccano per caratteri di stipite e di maturazione — poichè ciò è stato oggetto dettagliato di lavori già consegnati. Ora preme di fissare il fenomeno grossolano intorno a cui perfezionare e approfondire le nozioni. Si tratta cioè di stabilire il significato:

1) della mancata distribuzione circolatoria dei leucociti indotti, ciò che equivale a dire della loro immediata concentrazione viscerale;

2) della crisi leucocateretica conseguenziale di cui gli esponenti residuali si versano massivamente in circolo in fase successiva.

Quale rapporto esiste fra le due fasi? Quale nè è la patogenesi?

Ecco il tentativo di cui è oggi argomento la nostra ricerca, tentativo parziale, arduo, ricco di ipotesi e di incognite che meritano però di essere precisate ed elencate sia pure nella incertezza cui loro malgrado lasciano ancora l'importante quesito che si propongono di illuminare.

⁂

Un primo quesito da tradurre in esperimento era quello di stabilire se il fenomeno fosse legato alla trasfusione di sangue totale, cioè globuli + plasma, oppure se, inoculando un'aliquota corrispondente di leucociti leucemici, lavati ed opportunamente diluiti per evitare ammassamenti, embolie, ecc., con una uniforme e lenta induzione si ottenesse invece un decorso sperimentale differenziabile. Benchè nulla di analogo si verifica a quanto si

conosce nelle comuni trasfusioni di sangue fisiologico, l'ipotesi che i fenomeni osservati dovessero la loro entità alla presenza del plasma del donatore (mieloide) in ambiente patologico leucemico istogeneticamente inverso (linfoide) poteva essere quasi certamente scartata conducendo a termine una indaginosa esperienza del genere. Questa, che di assai delicata attuazione è rimasta per ora isolata, può essere così riassunta:

Primo tempo. — Prelevamento sterile di leucociti per centrifugazione di campioni citratati ottenuti da un leucemico mieloide cronico ad alto valore leucocitario; successivo lavaggio sterile in soluzione fisiologica della massa leucocitaria; diluizione in soluzione fisiologica e conteggio fino ad ottenere il titolo leucocitario voluto.

Secondo tempo. — Soggetto leucemico linfoide (26.000 gl. b.) riceve lentamente endovena una emulsione in soluzione fisiologica a 37° di gl. b. leucemici mieloidi contenenti circa 1.600.000 elementi per mm.[3] nella quantità complessiva di 100 cc. Nessuna reattività immediata e futura del recettore. Uricuria abbondantissima dopo 24 ore.

La massa leucocitaria indotta era teoricamente sufficiente a spostare la leucocitosi del recettore; ma con una accurata ricerca morfologica, pur avendosi una discreta repertazione periferica di elementi mieloidi perfettamente riconoscibili in base alle loro stigmate di origine, pure le oscillazioni leucocitarie sono state minime comprese fra 26.000 e 30.000 leucociti, neppure con un decorso uniforme, in modo che non reputiamo di avvalorare delle piccole variazioni che possono in parte rientrare in tutte quelle manualità di prelevamento e di conteggio cui va soggetta la determinazione e in parte sommarsi a variazioni distrettuali circolatorie periferiche della leucocitosi.

Anche in questo caso abbiamo assistito come per il sangue *in toto*, anzi più precocemente, dopo circa 1 h. dall'induzione, ad una discreta iperleucocitosi tardiva fittizia (36.000 gl. b.) con apporto circolatorio dei risultati di una leucocateresi viscerale sotto forma di abbondante quantità di nuclei liberi e di scorie leucocitarie facilmente riconoscibili all'esame istologico.

In base all'esperimento su riferito si può concludere che *l'obiettivo di azione del recettore è rappresentato dal leucocita trasfuso*, che cioè *la ragione del particolare decorso post-trasfusivo, per quanto vi contribuisce il donatore, è leucocitaria intrinseca e nemmeno parzialmente plasmatica.*

Dunque *un terreno leucemico linfoide pur essendo adattato per definizione patologica a sopportare le più alte leucocitosi, almeno per quel che riguarda la serie linfatica, non lo è egualmente quando venga sottoposto ad un carico leucocitario di serie contrapposta alle proprie direttive morbose*, carico che risulterebbe, a calcoli fatti, meno eccessivo per quanto si verifica di tolleranza in campo fisiologico animale (v. esperienze di Borghi). Ma *non solo il leucemico non è adattabile in parte alla iperleucocitosi sperimentale, cioè fino ad una certa « soglia » di tolleranza, ma non lo è in maniera assoluta.*

Va a proposito menzionata un'altra esperienza correlativa, già registrata in lavori precedenti, la quale comporta che viceversa *il leucemico linfoide tollera un apporto per trasfusione diretta di leucociti omologhi (linfoidi) provenienti da un altro soggetto leucemico ad altissima leucocitosi, con una congrua leucocitosi linfoide di sommazione.*

Concludendo il L. L. avrebbe evidentemente un substrato patologico che impedisce la distribuzione circolatoria di leucociti pure leucemici ma di serie eterologa, li concentra visceralmente indi ne libera le scorie che nel loro aspetto meglio definito e ancora computabile al conteggio, sarebbero repertabili in circolo sotto forma di un'alta percentuale di nuclei liberi.

Alcune biopsie di gh. linfatiche praticate tempestivamente in casi analogamente trattati, hanno dimostrato una replezione capillare e lacunare da parte di elementi granulosi. Così la puntura della milza praticata in fase di

concentrazione leucocitaria viscerale ha permesso di individuarvi numerosi elementi mieloidi del tipo trasfuso. Ripetendo la puntura sia delle linfoghiandole che della milza al culmine della fase di liberazione circolatoria di prodotti cateretici tale reperto divenne scarso, malsicuro, o negativo. È assai probabile, come avviene in condizioni fisiologiche, che anche il polmone sia centro di accumulo viscerale degli elementi indotti.

Dunque possiamo aggiungere che *gli elementi di serie eterologa trasfusi vengono concentrati fra l'altro nei distretti linfopoietici che sono più direttamente interessati alla sindrome leucemica, ivi attaccati e disgregati.*

***

Le ipotesi cui può dar luogo la considerazione di questo particolare comportamento del terreno leucemico orientato in senso linfoide di fronte ai prodotti leucocitari di tessuti orientati in senso mieloide, — non possiamo per ora parlare di reciprocità di reazione — sono invero molteplici e, se alla constatazione dei fatti si vuol dare etichetta, si rischia di interpretarli arbitrariamente pur riferendoli a cognizioni che ci offre la patologia generale applicata allo stato leucemico.

Perchè i leucociti indotti non sono distribuiti come accade per i gl. rossi nel torrente circolatorio? Con quale meccanismo vengono selezionati e concentrati negli organi interni? Che significato ha il loro deposito accertato fra l'altro nelle sedi di maggior trasformazione linfoide del tessuto? Quale processo li attacca e devitalizza riducendoli allo stato di scorie leucocitarie? Perchè allora si esaurisce il processo di captazione leucocitaria viscerale e i prodotti della leucocateresi vengono trascinati nel circolo generale?

Analizziamo singolarmente tali incognite e tentiamo di corredarle nella loro cronologia. Perchè dunque i leucociti indotti non sono distribuiti nel torrente circolatorio? Il fatto in tesi generale può essere riguardato come un processo specifico di *intolleranza* o di *utilizzazione*, a meno che non rappresenti soltanto l'esponente magari in esagerazione patologica di *un fattore fisiologico.*

Non è stato possibile fino ad oggi indagare con sicurezza mediante colorazioni vitali sulla sopravvivenza dei leucociti trasfusi nelle comuni trasfusioni interumane fisiologiche, come si è invece tentato di fare sperimentalmente con aliquote concentrate di leucociti demarcati vitalmente negli animali di laboratorio. È probabile, scrive Introzzi, « che essi seguano il destino dei globuli rossi, ossia come questi, sopravvivano a lungo per settimane e forse anche per mesi continuando senza interruzione a compiere le proprie funzioni ».

Però le ricerche di Christeller ed Eisner, di Borghi e di Tramontano, ci dicono che in campo animale sia i leucociti eterologhi che omologhi vengono altresì concentrati visceralmente quando superino una determinata percentuale. Ora i calcoli della quantità di leucociti indotti dal Borghi per dimostrare tale fatto superano di gran lunga in via proporzionale quelli delle leucocitosi di somma preventivate nelle nostre ricerche in campo leucemico. Cosicchè possiamo pensare che in condizioni normali intervenga allora un fattore di difesa verso una cospicua extrafisiologica invasione leucocitaria, fattore esprimibile in una determinata « soglia » di tolleranza. Ora, è possibile ritenere che esistono in tal senso due « soglie » distinte, inerenti l'una

la serie linfatica e l'altra la mieloide — esponenti della regolazione e del ricambio leucocitario — che subiscono nel leucemico un dislivello patologico? È tale « soglia » abbassata nel L. L. soltanto verso i leucociti di tipo mieloide ed abnormemente aumentata verso quelli di tipo linfoide in quanto per definizione patologica questi è adattato a tollerare alte leucocitosi?

Può essere esatto, dato che lo stesso soggetto ha, come abbiamo detto in altra occasione, regolarmente distribuito in circolo elementi di serie omologa linfatica provenienti da altro leucemico ad alta concentrazione periferica di leucociti. Ma non possiamo senz'altro accettare questa ipotesi. Anzitutto perchè l'analogia con le esperienze del Borghi, oltre quelle già citate, presenta altre forti divergenze. In queste ultime infatti si tratta di animale recettore sano in piena regolazione cito-umorale (proprio quella che è maggiormente lesa nel leucemico) e integra reattività agli stimoli; si tratta di massive induzioni di leucociti manipolati da colorazione vitale, i quali tuttavia in parte subiscono una buona distribuzione periferica iniziale; infine, obbiettivata la loro raccolta negli organi interni, non si parla della fase importante conseguenziale — che in vero sembra essere nel leucemico il mezzo e lo scopo di quella, — fase caratterizzata dalla repertazione circolatoria massiva e proporzionale di prodotti del disfacimento leucocitario: non si presuppone cioè la loro *aggressione leucolitica*.

Del resto anche Introzzi non ritiene dimostrato finora che la parte leucocitaria del sangue trasfuso venga selezionata e trattenuta nei visceri così come avviene nell'animale iniettato di globuli bianchi, nè che normalmente esistano facoltà selettive fra gli elementi autoctoni e quelli trasfusi.

D'altra parte nel caso citato di Minst e Isaac in cui si trasfuse ad un canceroso sangue leucemico linfoide, il reperto periferico risultò inondato in graduale regressione del tipo leucocitario innestato. Il ragionamento su queste basi critiche può allora anche prendere altre direttive.

Con quale meccanismo i leucociti indotti vengono devitalizzati e ridotti allo stato di scorie leucocitarie? Restando nel campo delle esagerazioni patologiche di un eventuale processo fisiologico, potevamo domandarci se di fronte alla tolleranza di gruppo sanguigno che il trasfuso dimostrava nella componente rossa non potessero esservi delle modificazioni tali a carico dei globuli bianchi onde potessero causare delle reattività di gruppo leucocitario indipendenti da quelle di gruppo eritrocitico.

Solo i dati forniti da Doan, ottenuti mediante prove in vitro, sarebbero favorevoli ad ammettere in condizioni fisiologiche una certa incompatibilità tra plasma di alcuni individui e globuli bianchi di altri. È difficile secondo l'A., una classificazione a tale riguardo, pel fatto che sono possibili oltre 27 combinazioni, molte delle quali non infrequenti. Approssimativamente il 40 % del gruppo di 40 soggetti studiati dall'A., può essere considerato di donatori universali (gruppo A); il 5 % sembra abbia leucociti suscettibili a tutti o quasi tutti i plasmi (gruppo Z); col 55 % si hanno 9 combinazioni (finora non definite in gruppi). Salvo questo allarme, che attende più dettagliate conferme, possiamo però concludere come, a prescindere dall'azione morfologicamente pressocchè imponderabile delle leucotossine dei sieri normali magistralmente studiate da Goodmann, non conosciamo a sufficenza che l'aliquota bianca segua o meno le leggi di compatibilità di gruppo sanguigno. Ammettendo però tale incompatibilità già in condizioni fisiologiche

ecco che avremmo da considerare in essa un fattore basale di debilitazione dei leucociti trasfusi. Nel caso concreto, se l'intolleranza supposta potesse avere un grossolano punto di partenza fisiologico andava pertanto controllato cogli stessi mezzi di ricerca che verranno impiegati nell'ulteriore sviluppo sperimentale.

Un primo gruppo di determinazioni riguarda perciò la conservazione di leucociti dei principali gruppi sanguigni noti (I-II-III-IV) — prelevati sterilmente a mezzo di centrifugazione di sangue citrato e pipettazione del menisco leucocitario che sovrasta per ragioni di peso specifico la massa globulare — rispettivamente posti a contatto coi sieri di gruppo, non dissimilmente di come si pratica per le comuni determinazioni di emodiagnostica. Solo che la tecnica del rilievo doveva essere microscopica, allo scopo di controllare successivamente lo stato di conservazione morfologica dei singoli elementi rispetto alla normalità, e quindi praticata su tavolino riscaldabile per ottenere una temperatura compatibile con la naturale biologia del leucocita. Noi avevamo da tempo pratica di tale mezzo per studiare la resistenza morfologica dei leucociti verso i sieri leucolitici spontanei e artificiali, particolarmente applicando il metodismo su riassunto nelle osservazioni degli elementi in campo oscuro, in maniera che si ottengono i maggiori rilievi di contorno e di rifrangenza granulosa che sono i primi elementi che guidano nella valutazione dell'attacco leucolitico da parte dei sieri (Gosio, Piazza, Gualdi).

Si tratta in complesso di 16 osservazioni parallele in cui rispettivamente i leucociti di ciascun gruppo prelevati da soggetti sani erano portati a contatto diretto di sieri dei 4 gruppi sanguigni *in toto* e in diluizione 1 : 2 con soluzione fisiologica.

Nell'attacco leucolitico da parte di sieri specifici il processo è, come l'abbiamo descritto ripetutamente altrove, rapido e il processo di disfacimento si esplica in poche ore (1, 2, 3 h.). Nel caso concreto ottenuto in tale tempo di osservazione un risultato indifferente, abbiamo voluto prolungarla per stabilire se il potere leuco-conservatore dei sieri dei rispettivi gruppi fornisse differenze apprezzabili rispetto alla sopravvivenza del campione di leucociti immersi in siero omologo, ma ancora senza risultati differenziali attendibili. Comunque va dichiarato come ogni osservazione non abbia superato le 10 h. dato che, ripeto, le nostre ricerche erano dirette a svelare la presenza di principi leucolitici che svolgono la loro attività più o meno precocemente ma sempre entro limiti di tempo circoscritti — riferendosi a quanto si osserva *in vivo* nell'esperimento di trasfusione interleucemica e *in vitro* per effetto delle leucocitolisine biologiche sperimentali —, più che non a studiare la cosidetta « sopravvivenza leucocitaria », di assai più delicata determinazione in quanto valutata a seconda dei metodi ora su basi morfologiche, previa colorazione vitale ed essiccamento, oppure, come più recentemente consiglia la scuola di Baglioni, in base alla durata di conservazione dei movimenti ameboidi dei leucociti. È opportuno ricordare questi tentativi di misurare la vitalità leucocitaria intrinseca e additarla al ricercatore di buona volontà, poichè questa misura studiata in vari campi della patologia e sporadicamente tentata anche nel leucemico (Lucibelli, Forti e collaboratori), se alterata, potrebbe realmente essere una condizione basale autoctona per una ulteriore variazione di labilità sierologica dei leucociti. Senonchè in questo campo le determinazioni registrate nella letteratura hanno dato risultati irregolari e

perfino contradditori, fra l'altro come sembra in relazione alla varia evolutività della forma.

Un secondo gruppo di determinazioni, logica conseguenza delle precedenti, riguarda il contatto di uno stipite di leucociti mieloidi prelevati da un leucemico di gruppo sanguigno noto con sieri degli altri tre gruppi sanguigni e inoltre viceversa il contatto di leucociti normali in sieri leucemici.

Un gruppo complementare di determinazioni ripete le condizioni di contatto fra sieri e leucociti realizzate nei due gruppi precedenti, ma si serve del metodo impiegato da Maggiore e Sindoni per lo studio del potere leuco-conservatore dei sieri. Con questo metodo, determinate concentrazioni leucocitarie in siero in esame, titolate con il conteggio degli elementi per mm^3 a mezzo del contaglobuli di Thomas-Zeiss, vengono mantenute in termostato e successivamente, ad intervalli opportuni, si praticano conteggi fino ad ottenere una curva che esprime cronologicamente e quantitativamente le tappe della distruzione leucocitaria.

Sia col metodo « morfologico » che « quantitativo » non abbiamo potuto registrare differenze tali di comportamento da giustificare particolare incompatibilità di gruppo leucocitario verso i sieri di gruppo nè d'ordine fisiologico (leucociti normali) nè d'ordine patologico (leucociti leucemici).

Naturalmente, come tutte le ricerche *in vitro* questi risultati sono di interesse parziale potendo sulla base dei contatti sperimentali provocati, sommarsi delle interazioni biologiche proprie dell'ambiente recettore che sono le determinanti del fenomeno. In ogni caso, proseguendo nei tentativi, supponendo che alterazioni di leuco-conservazione potessero svolgersi per una reazione di contatto tra leucociti indotti + siero di gruppo + siero del donatore, abbiamo ripetuto le stesse osservazioni di « leuco-conservazione morfologica » e « quantitativa » in presenza di siero oltre che di gruppo, anche del donatore con risultati del pari negativi.

Considerando in fine come un attributo squisitamente patologico reciproco il meccanismo secondo il quale si ordisce l'agglutinazione viscerale e la conseguente leucolisi, fasi probabili di uno stesso processo, abbiamo esteso le ricerche già iniziate da Michetti nel 1935 circa la conservazione « morfologica » e « quantitativa » dello stipite di leucociti indotti immersi in siero del recettore, sia *in toto* che in presenza del proprio siero, rispetto ai controlli in siero normale, escludendo *in vitro*, come già allora si era intravisto, una azione serica leucolitica reciproca nei due tipi morfologici fondamentali di leucemia cronica.

Dunque questa serie meticolosa di determinazioni eseguita sotto il nostro controllo costante, ha servito a convalidare che lo svolgersi dei fatti, come si osserva nella trasfusione interleucemica circa la biologia dei leucociti indotti in ambiente leucemico morfologicamente orientato in senso eterogenetico, è probabilmente *un attributo biologico ambientale*, non traducibile *in vitro* con le più razionali realizzazioni sperimentali, fenomeno ossia probabilmente specifico in quanto d'ordine squisitamente patologico acquisito, il cui significato, scartate le altre ipotesi ora indagate, riveste una certa importanza nei riflessi della fisiopatologia del leucemico.

V'è una successione logica dei fatti: i leucociti non si distribuiscono nel circolo generale perchè ciò non è sufficiente ad espletare la loro distruzione, ciò che del resto risponderebbe alla mancata dimostrabilità di comuni leuco-

lisine nel siero del recettore. Quindi, tramite o meno le esigenze di « soglia » leucocitaria cui abbiamo accennato, interviene immediatamente un processo di captazione viscerale dei leucociti indotti, — che nemmeno è contrassegnato da fenomeni a tipo di agglutinazione leucocitaria *in vitro* — in sede ove la leucocateresi si rende efficiente. È interessante che ne restino appunto infarciti organi e quindi tessuti precipuamente interessati nella metaplasia leucemica. La concentrazione viscerale è fatta su leucociti vitali opportunamente selezionati da quelli autotoctoni. In questo primo tempo (selezione e concentrazione viscerale) potrebbe realmente intervenire una regolazione patologica guidata da quel dislivello di « soglia » cui abbiamo fatto appello nello sviluppo del tema e che in parte si connette anche ad alcune leggi fisiologiche sperimentalmente dimostrate. Indi, evidentemente concatenato e conseguenziale all'espletamento del tempo precedente, si svolge il « mistero » della leucocateresi cui malgrado le diverse combinazioni sperimentali nessun contributo delucidativo diretto abbiamo finora potuto portare.

Possiamo dire soltanto che questa seconda fase implica un certo tempo d'azione (1 h. come minimo nella media dei casi studiati) e che conduce come minimo di disintegrazione alla liberazione del nucleo della cellula aggredita. Qui forse si esaurisce la reattività (fase attiva) del recettore, essendo la fase successiva di distribuzione circolatoria dei resti cellulari non altro che un tempo passivo di rastrellamento delle scorie devitalizzate, tempo che si risolve attraverso l'abituale meccanismo emuntorio. Dunque *la reattività si esplica di fronte al leucocita vitale, la sua vitalità è ragione della sua concentrazione viscerale e poi della sua distruzione*. Ecco il fulcro fisiopatologico intorno al quale si può tentare di interpretare le risultanti dell'esperimento.

Terminato così il nostro lavoro di obbiettivazione, scartate alcune ipotesi che per prime potevano affacciarsi alla mente in base ai dati sperimentali che fanno oggetto dell'attuale lavoro, ci sia concesso, se pure considerato temerario avanzare nel più intimo della fisiopatologia leucemica.

Abbiamo accennato tra l'altro ai motivi che potevano guidare la particolare reattività del leucemico verso leucociti di serie eterologa. Tra essi restano a considerare ancora più a fondo quelli enunciati sotto il termine vago e sintetico di « incompatibilità » e di « utilizzazione ».

Per quanto riguarda una prima interpretazione di « incompatibilità » abbiamo visto come essa non sembri avere una base fisiologica o fisiopatologica nel senso dell'esistenza, almeno chiaramente svelabile, di leucociti di gruppo sanguigno, incompatibilità che, d'altra parte neppure appare giustificata nel caso concreto da quegli eccessi di carica leucocitaria quali rientrano nei motivi di regolazione fisiologica (cfr. esp. di Borghi) della loro distribuzione. Essa potrebbe essere invece concepita in senso più squisitamente patologico. Orientiamoci sulla guida delle condizioni di reattività più largamente sperimentate, cioè rispetto a quanto occorre nel L. L. relativamente leucopenico, che meglio si prestano all'osservazione. In questo nemmeno è possibile interpretare il decorso post-trasfusivo in un ambito parziale, occasionale, intendendo che il L. L. leucopenico abbia una « soglia » di tolleranza tale che non permetta il minimo eccesso di iperleucocitosi relativamente alla « soglia » stessa. In altre parole gli stessi fattori che lo mantengono a basso titolo leucocitario circolante, e che potrebbero anche essere concatenati con una eventuale patogenesi subleucemica della forma, dovrebbero essere gli stessi

elementi che intralciano così tipicamente una iperleucocitosi mieloide sia pure fittizia. Questa concezione del fenomeno, come abbiamo già dichiarato, nemmeno regge per due fatti sostanziali: anzitutto perchè il L. L. leucopenico tollera la distribuzione circolatoria di elementi di serie omologa, nè li elimina che in un lento ristabilirsi del tasso di partenza, il che non dimostra in esso una « soglia » impellente obbligatoria di *tasso* leucocitario, ma piuttosto solo di *morfologia*. In secondo luogo tale supposta « soglia », se pure interviene, andrebbe considerata in senso di « soglia linfatica ». Questa, d'altra parte, all'atto della trasfusione non risulta sostenuta da leucolisine anti-linfoidi, e tanto meno anti-mieloidi, rilevabili nelle varie combinazioni sperimentali dirette e crociate di cui ci siamo occupati. È poi chiaro che se di incompatibilità si tratta, questa è assoluta, totalitaria e immediata, quindi nemmeno riferibile ad una « soglia » nel senso vero della parola. Di più è incompatibilità abituale, costante e non occasionale come potrebbe essere invece quella che determina il valore transitorio del tasso leucocitario nel L. L. che resta più o meno a lungo relativamente leucopenico.

Ma il panorama dei fatti e queste disquisizioni sempre più circoscritte del fenomeno ci portano a considerare più da vicino le determinanti isto-patogenetiche della forma morbosa.

Il L. L. non già non tollera l'apporto mieloide perchè eccedente la propria compatibilità numerica di leucocitosi, ma per natura morbosa stessa, cioè perchè non compatisce elementi di quella specie che per direttiva patologica ha già sommerso nei tessuti leucoformatori. Del resto il L. L. presenta già spesso ricorrentemente le stigmate periferiche di una leucocateresi critica, *poussée* di nuclei liberi e di placche reticolate sono invero l'espressione abituale e direi a valore diagnostico, nel decorso della leucemia linfatica cronica.

Dunque, l'esperimento di trasfusione metterebbe un terreno leucemico che ha già sopraffatto la componente tissurale leucopoietica mieloide, di fronte ad un carico impreveduto di elementi che questa rappresentano e di cui ha rapidamente ragione con mezzi che difendono la dignità evolutiva della sindrome morbosa in atto.

In fine, la concezione di « utilizzazione » ottenibile attraverso una rapida cateresi di cellule che per direttiva morbosa unilaterale sono in grave difetto, può essere riguardata sia come conseguenziale al meccanismo precedente, sia come fine a se stessa. In quest'ultimo caso essa non trova quelle giustificazioni fisiologiche basali che dovrebbero stare a capo della messa in opera di questo meccanismo di utilizzazione citologica critica massiva, ma per ambedue i casi vale la cognizione che dalla distruzione cellulare possano partire dei princìpi eccito-proliferativi o trefoni che sperimentalmente risultino degli stimolanti omologhi dello stipite tissurale da cui provengono. Ed è per vero in questo senso che gli sviluppi ulteriori del tema ci portano a considerare.

Noi non sosteniamo questa ipotesi per dimostrazione diretta ma per eliminazione di quelle altre ipotesi spesso basate su dati rigorosamente sperimentali, la cui discriminazione è stata oggetto del lavoro presente. In ogni caso siamo di fronte a problemi che riflettono per certo l'intimo meccanismo fisiopatologico della regolazione cito-evolutiva leucemica, a *fenomeni di ricambio e di selettività cellulare patologica* che meritano di essere come meglio studiati.

Conclusioni.

Stabilite inconfutabilmente le due fasi di concentrazione leucocitaria viscerale immediata e di leucocitolisi conseguenziale che occorrono nella trasfusione di sangue leucemico mieloide ad alto titolo in ambiente isto-umorale linfoide, le attuali ricerche mirano a circoscrivere il momento etio-patogenetico che le determina. Per esse:

1) le due fasi menzionate si svolgono indifferentemente se l'apporto trasfuso riguarda soltanto leucociti isolati dal plasma;

2) non pare esistano leucociti di gruppo, almeno per quanto riguarda un'attività serica paragonabile alla precocità e intensità della cateresi quale si svolge in vivo nell'esperimento di intertrasfusione e in vitro per effetto di sieri specificamente leucolitici;

3) non risulta che sieri leucemici abbiano proprietà litiche verso i leucociti normali e nemmeno che sieri normali dei vari gruppi possano danneggiare seriamente la morfologia dei leucociti leucemici;

4) non appare svelabile nei termini voluti un'azione serica leucolitica reciproca nei due tipi morfologici fondamentali di leucemia cronica.

Risulta pertanto che lo svolgersi dei fatti in vivo è un attributo biologico ambientale non traducibile in vitro con le più razionali realizzazioni sperimentali, fenomeno che si può considerare nelle sue caratteristiche e nella sua intensità da un punto di vista patologico acquisito e perciò riveste un particolare significato nei riguardi della fisiopatologia del leucemico.

RIASSUNTO.

Una serie di combinazioni sperimentali *in vitro* e *in vivo* suggerite dalla pratica di trasfusioni interleucemiche, contribuiscono a delimitare meglio la patogenesi e il significato dei fenomeni postrasfusivi fondamentali quali la immediata concentrazione viscerale dei leucociti massivamente trasfusi e la loro cateresi attiva da parte dell'ambiente istio-umorale del recettore.

BIBLIOGRAFIA

Beltrametti. *Le variazioni del volume del sangue circolante provocate dall'azione di alcuni ormoni.* Archivio per le scienze mediche. Vol. LVIII, n. 10, 1934.

Borghi B. *L'azione dei leucociti omologhi ed eterologhi iniettati negli animali.* Bollett. Ist. Sieroterapico Milanese, pag. 47, 1931.

Christeller e Eisner. *Ueber die Verteilung arteigener in die Blutbahn transplantierten Leukozyten im Organismus,* ecc. Klin. Wochensch., n. 21, pag. 2242, 1929.

Doan Ch. A. *Constatazione di una differenziazione per i globuli bianchi con speciale riguardo alla trasfusione del sangue.* Studies from the Rockefeller Inst. fot. Med. Res., vol. LXVIII.

Fieschi. *Ricerche sulle leucemie,* ecc. Boll. Soc. di Med. e Chirurgia. Pavia, fasc. IV, 1934.

Forti C., Bruni e Zinger. *Ulteriori ricerche sulla sopravvivenza dei leucociti dell'uomo.* Boll. della Soc. It. di Biol. Sperim., vol. III, 1928.

Forti C. *Ricerche fisiologiche sui leucociti sopravviventi.* Arch. di Fisiologia, vol. 24, 1926.

Goodmann H. *Le leucotossine dei sieri normali.* Journ. of infectious Diseases, march 1908.

Gosio R. *Sul potere mielotossico e leucolitico di alcuni sieri leucemici.* XXVII Congresso di Med. Interna, Parma, 1927.

Id. *Comportamento della « curva leucocitaria » nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue.* Policlinico, Sez. Med., 1929.
Id. *Sulle autoemoinoculazioni nelle leucemie croniche.* Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 1929-30.
Id. *Considerazioni ed impostazione sperimentale su alcuni orientamenti etio-patogenetici delle leucemie croniche.* Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, anno LXI, fasc. 3, marzo 1935.
Id. *Prime osservazioni sull'innesto reciproco di sangue « mieloide » e « linfoide » nelle leucemie croniche.* (1. *Osservazioni immediate.* 2. *Osservazioni tardive*). Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 28 aprile 1935.
Id. *Sviluppi critici e concezione sperimentale intorno alla supposta componente endocrina delle leucemie croniche.* Policlinico, Sez. Med., anno XLII, 1935.
Id *Sulla biologia di leucociti leucemici trasfusi in ambiente leucemico.* Fisiologia e Medicina, anno VI, 1935.
Introzzi P. *La trasfusione del sangue nei suoi effetti biologici e nelle sue applicazioni cliniche.* Pavia, 1937.
Lucibelli. *La resistenza dei leucociti nella leucemia e nella leucopenia.* La Riforma Med., vol. 27, 1911.
Maggiore e Sindoni. *Sulla presenza di leucotossine circolanti nel siero di sangue di infermi di leishmaniosi interna.* La Pediatria, 1937.
Mari G. *Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue.* Policlinico, Sez. Med., vol. XII, 1905.
Pellegrini G. *Ricerche sul meccanismo di azione della trasfusione di sangue.* Haematologica, vol. XV, fasc. IV-V, 1934; vol. XVI, fasc. II, 1935.
Schupfer F. *Studi sulle leucemie e pseudoleucemie.* Riforma Medica, nn. 22, 23, 24, 1905.
Torrioli M. e Galeazzi. *Azione di estratti di milza sull'emoistioblasto in cultura.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1935, vol. X, fasc. IX.
Torrioli M. e Pusic G. *Azione di estratti eterei splenici sul S. R. I. e sugli organi emolinfopoietici.* Pathologica, vol. XXVIII, n. 593, 1936.
Torrioli M. *Tentativi di terapia splenica nella leucemia mieloide.* Boll. e Atti della R. Acc. Med. di Roma, 26 giugno 1937.
Tramontano. *Milza e leucolisi.* Pathologica, n. 492, vol. XXIV, 1932.
Zelaschi. *Risposta agli ormoni nelle leucemie.* Boll. Soc. di Med. e Chirurgia. Pavia, fascicolo IV, 1934.

VI.

OSPEDALE COLONIALE PRINCIPALE DI BENGASI
Direttore: Dott. MEDULLO CANDIDO.

Considerazioni clinico-radiologiche sul primo caso di sifilide polmonare (forma gommosa) osservato in un indigeno della Cirenaica.

per i dottori
MARIO TERAMO, radiologo e GIUSEPPE ROMANO, assistente di medicina.

I vari autori che si sono occupati della nosografia medica della Cirenaica sono concordi nell'affermare che l'infezione luetica è assai diffusa tra gli indigeni della regione. In genere però le osservazioni di quelli, si limitano alle manifestazioni cutanee e mucose della lue, che sono le più appariscenti e frequenti, alle affezioni dell'apparato cardiovascolare e del sistema scheletrico. Ciò in verità non deve sorprendere se si considera che la diagnosi della sifilide polmonare è sopratutto di dominio della radiologia, inquadrata nel resto degli esami clinici e di laboratorio e pertanto non possibile sempre in colonia dove, tale mezzo d'indagine, era limitato a qualche centro principale fino a pochi anni or sono.

Stando alla letteratura che qui ci è stato possibile consultare, il caso caduto sotto la nostra osservazione si deve ritenere il primo in Cirenaica e, se si tien presente che nella percentuale degli esami dell'apparato respiratorio praticati nel nostro gabinetto radiologico dell'Ospedale (circa mille) è l'unico caso esistente appare subito quanto rara sia la forma gommosa della sifilide, osservazione che non discorda con quella degli altri autori che hanno descritto casi analoghi. Per queste considerazioni ci siamo decisi di pubblicare il caso e sopratutto per apportare il nostro modesto contributo clinico radiologico alla nosografia di questa nostra colonia.

Anamnesi familiare. — M. P. S. Ascari del IX Battaglione libico di Fanteria, nato a a Ras el Tin (Derna) musulmano di razza araba, entrato in ospedale il 23 gennaio 1936 con la diagnosi di pleurite destra.

Il padre del paziente è morto parecchi anni or sono per malattia che non si riesce precisare. La madre, due sorelle ed un fratello sono viventi e pure in buona salute.

Anamnesi personale. — Elemento delle genti nomadi della Cirenaica e pertanto pastore ed occasionalmente agricoltore. Sette anni fa pare abbia riportato un trauma alla spalla destra in seguito a caduta da un cammello. Nel 1931, secondo quello che ci riferisce il paziente, questo ha riportato una lieve lesione al prepuzio sulla quale nessun dato è possibile ottenere, tuttavia sembra che tale affezione sia guarita senza cura alcuna in un mese circa.

Due anni fa si arruolò nel Battaglione ove attualmente milita.

Anamnesi personale recente. — L'attuale malattia a dire del paziente, risale alla metà

del dicembre ultimo scorso e si è manifestata subito dopo una marcia durata circa due ore sotto la pioggia e su un terreno sabbioso. Il male esordì con cefalea intensa da costringere il nostro ascaro per qualche giorno a riposare in letto. In seguito è sopravvenuta modica tosse con lieve dispnea ed ambascia precordiale, sintomatologia che alternata con periodi di benessere è durata circa un mese senza tuttavia che l'ascaro marcasse visita medica.

Verso il 15 di gennaio, essendosi notevolmente accentuata la suddetta sintomatologia ed inoltre essendosi aggiunti un dolore puntorio alla spalla di destra all'altezza circa dell'angolo inferiore della scapola, febbre alta, quest'ultima durata soltanto due giorni, il paziente si decise a chiedere la visita del sanitario militare. Questo lo curò per qualche giorno nello stesso reparto di provenienza per poi inviarlo al nostro ospedale.

Esame obbiettivo. — Soggetto giovane di robusta costituzione in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione. Nulla da notare a carico delle masse muscolari e dello scheletro. Lieve micro-poliadenia latero-cervicale. Nulla a carico della faringe e delle tonsille.

Temperatura normale.

Torace: simmetrico nelle due metà, si espande bene bilateralmente.

Nulla si apprezza alla palpazione, con la percussione invece si rileva a destra una lieve riduzione di suono all'angolo inferiore della scapola. Con l'ascoltazione nella zona ipofonetica si ode oltre una diminuzione di respiro qualche raro sfregamento pleurico.

Esame cardiovascolare. — Punta al V spazio intercostale sull'emiclaveare, sia cardiaca nei limiti fisiologici, toni netti su tutti i focolai. Polso ritmico di frequenza e pressione normale.

Riflessi: presenti e come di norma.

Genitali: normali e non si rilevano segni di pregresse lesioni.

Cutireazione: alla Von Pirquet, negativa.

Intradermo reazione alla Casoni: negativa.

Esame di laboratorio. — Espettorato: negativa la ricerca del bacillo di Koch. Esame delle urine negativo. Reazione Wassermann, di Kahn, di Meinike negative, in data dell'8-2-1936; positiva la reazione di Wassermann dopo riattivazione in data del 14-2-1936.

Esame morfologico del sangue e formula leucocitaria: linfociti piccoli 6,8 %; medi 17,2 %; grandi 25,5 %; polinucleati neutrofili 46,3 %; eosinofili 4,2 %.

Esame radiologico del torace. — Nulla di particolare rilievo a carico delle parti molli e dello scheletro. A carico dei campi polmonari si osserva in corrispondenza della terzo-medio del campo polmonare destro un'area uniformemente opaca a contorni netti, di forma circolare e della grandezza di una moneta da 20 lire. Altre aree quasi della stessa densità, ma di forma pressochè elittica e di minore grandezza, si mettono in evidenza: una in corrispondenza del corpo dell'ilo destro e due in corrispondenza dell'ilo di sinistra, e precisamente una di queste sembra quasi addossata alla curva superiore dell'ombra cardio-vascolare, l'altra fan corpo con la parte media dell'ilo.

Ruotando il paziente sotto lo schermo ed in proiezione laterale si riesce a completare la localizzazione delle predette aree opache che si proiettano nel seguente modo: quelle in sede ilare nello spazio retrocardiaco, l'altra nella porzione posteriore del lobo medio. Il diaframma è bilateralmente mobile ed i segni complementari si presentano come di norma. L'indagine radiografica delle tibie e del cranio, eseguita in un secondo tempo, non rivela fatti degni di nota (vedi radiogramma 1-2).

Con i soli sintomi clinici, la diagnosi che avremmo dovuta emettere con maggiore probabilità, sarebbe stata quella di una comune pleurite secca ed indirizzare in questo senso la terapia. Ma, il quadro radiologico, pur non escludendo tale affezione, metteva in evidenza altri fatti che non potevano essere spiegati con la suddetta diagnosi. Infatti le aree opache descritte, dal punto di vista radiologico, si possono principalmente riferire sia ai processi neoplastici del polmone che alle affezioni idatidee e luetiche. Ricordando che i soli dati radiologici non sono sempre sufficienti a stabilire la diagnosi di natura, vediamo in qual modo si può pervenire nel nostro caso ad una conclusione diagnostica in armonia con gli altri elementi clinici e di laboratorio. La natura tubercolare del processo si poteva escludere in base al-

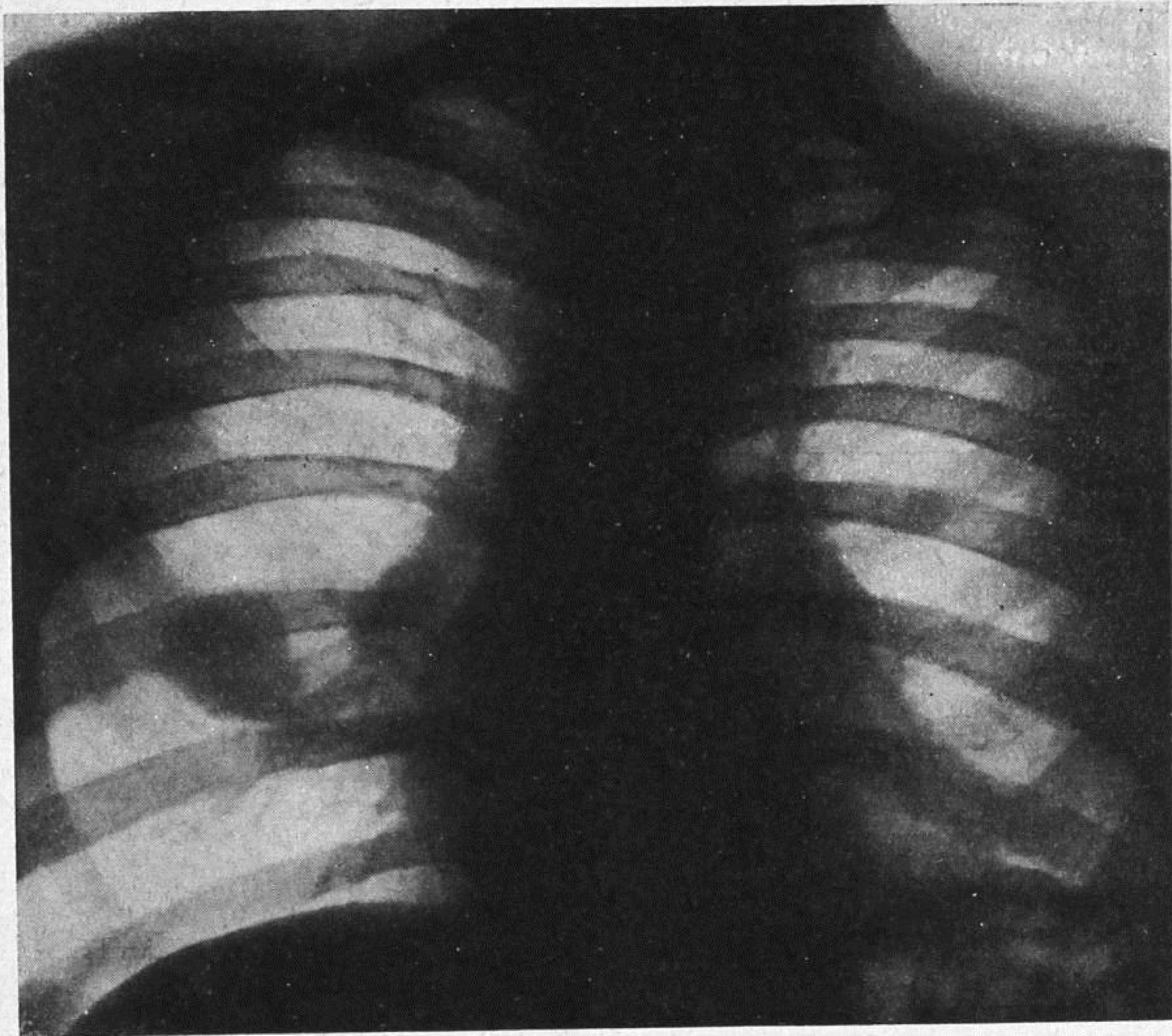


FIG. 1.

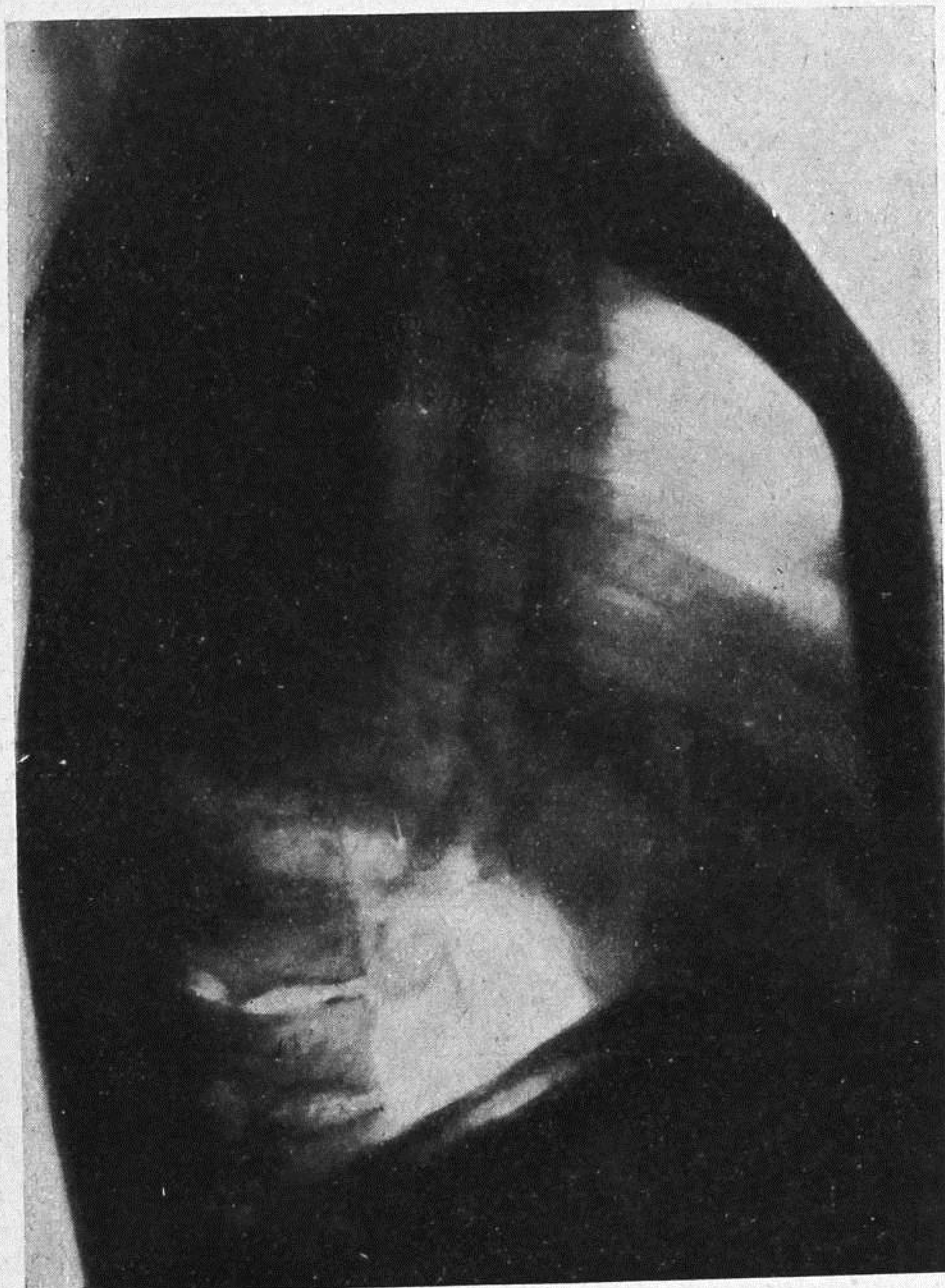


FIG. 2.

l'anamnesi, all'esame clinico, alla costante assenza del bacillo di Koch nell'espettorato, alla cutireazione negativa, all'integrità degli apici, ecc.

Dal punto di vista radiologico, la lesione poi non ha nessuno dei caratteri peculiari che siamo abituati a vedere in questa affezione. Tenendo presente il mestiere precedentemente esercitato dall'ascari, le immagini radiologiche potevano far pensare ad una forma di echinococcosi del polmone, immagini però che non trovavano riscontro nell'esame e nel decorso clinico della malattia, nella negatività delle reazioni per la deviazione del complemento e delle reazioni biologiche, nella mancanza della eosinofilia nel sangue., ecc., ecc.

Inoltre, radiologicamente, mancava pure il fenomeno di Escudero da noi attentamente ricercato sotto lo schermo sebbene, diciamolo subito, tale fenomeno non è patognomonico soltanto delle cisti idatidee potendosi riscontrare nelle pleuriti interlobari e negli empiemi. Nei tumori del polmone come abbiamo prima accennato con facilità si nota tale quadro radiologico e, radiologicamente, nessun elemento decisivo possiamo avere per differenziarlo dalle altre immagini cistiche essendo insufficiente la retrazione dell'emitorace descritta da Queirolo e Walsh; un criterio diagnostico migliore in questi casi può essere dato dalla radiazione ex juvantibus per i tumori radiosensibili e dal decorso clinico ulteriore negli altri casi. Tuttavia, noi non abbiamo esclusa tale eventualità dato che in quel tempo l'esame sierologico del sangue aveva dato risultato negativo, però volemmo prendere in considerazione la sifilide basandoci sopratutto sul dato anamnestico da noi già citato; la lieve affezione del prepuzio guarita spontaneamente in un mese.

Con questa ipotesi ci riusciva anche agevole renderci ragione del quadro clinico-radiologico, se si considera che gli sfregamenti potevano essere prodotti dal processo gommoso stesso che aveva provocato in quelle zone un'alterazione delle pleure e soggettivamente provocava il dolore puntorio e il senso di ambascia; fatti questi che in seguito ci furono convalidati dal decorso clinico, radiologico e sierologico del male. Infatti una nuova reazione Wassermann, eseguita dopo riattivazione, dava risultato nettamente positivo e tra la seconda e terza iniezione avendo sottoposto a nuovi accertamenti radiologici il paziente potemmo constatare la scomparsa delle aree opache prima descritte, al posto delle quali tanto a destra che a sinistra si notava una irregolarità ed una discreta accentuazione della trama polmonare specie a destra dove assumeva una forma irregolarmente stellata (vedi radiogramma n. 3). Clinicamente non si ascoltavano più gli sfregamenti pleurici ed il paziente non accusava malessere di sorta. Alla fine della cura praticammo un ulteriore esame radiologico, che come rilevasi da radiogramma n. 4 mostra una restitutio ad integrum completa.

Noi sappiamo che la sifilide polmonare nell'adulto, pur non essendo molto frequente non è tuttavia rarissima, sopratutto nel periodo terziario, nel quale stadio suole presentarsi o sotto forma interstiziale o sotto quella gommosa. Nel primo caso si ha una abbondante proliferazione di tessuto connettivo interlobulare ed interacinoso che in secondo tempo dà luogo a cicatrici fortemente retratte. Nella forma gommosa le gomme possono essere sia uniche che multiple; esse sono costituite da una massa infiltrativa di forma e grandezza variabili che col tempo si rammolliscono e possono trasformarsi, seb-

bene raramente, in una caverna oppure condurre alla formazione di cicatrici stellate quali si riscontrano facilmente nel lobo inferiore e medio di destra. Clinicamente l'accertamento di tale forma morbosa è molto arduo, confon-

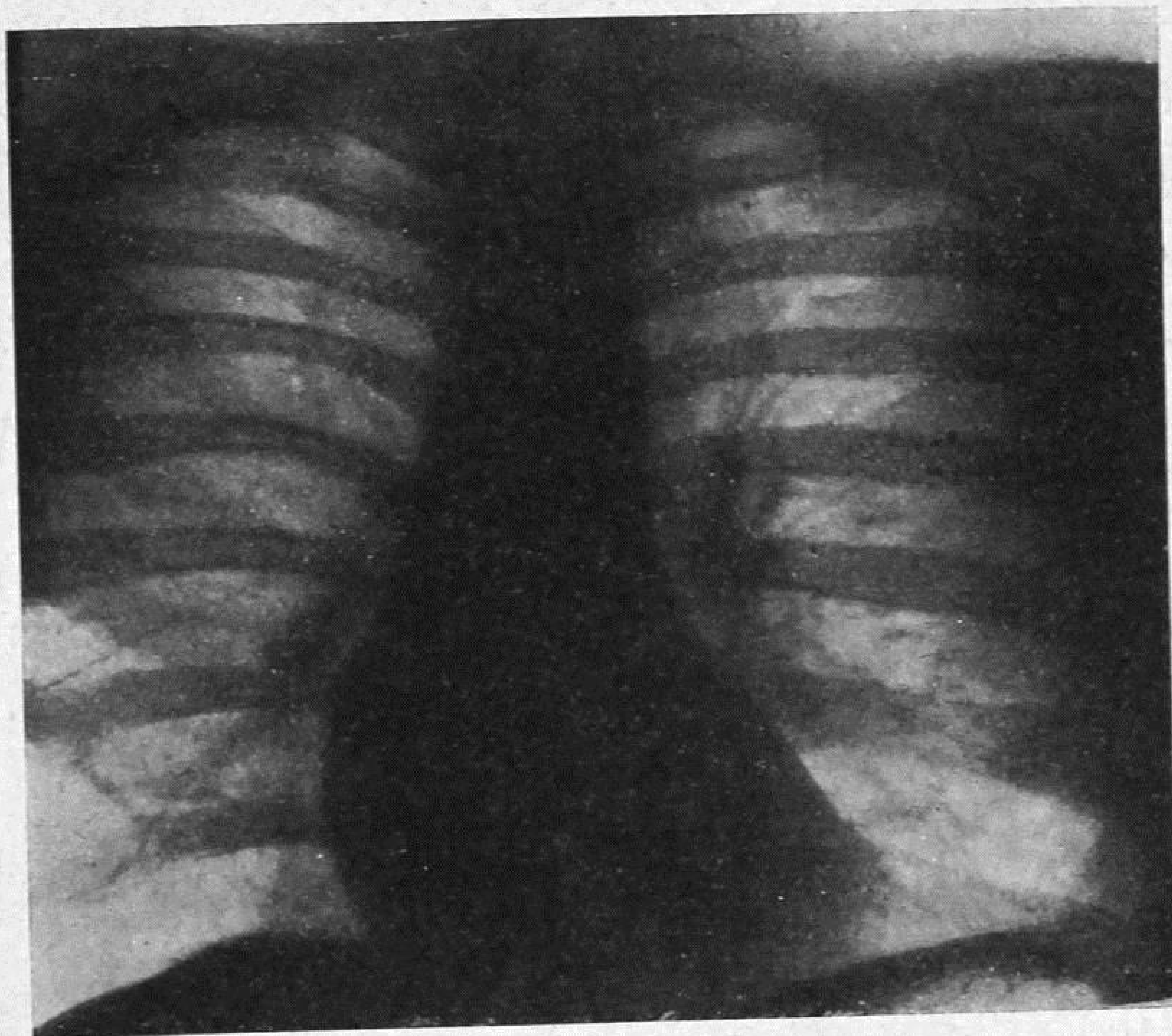


Fig. 3.

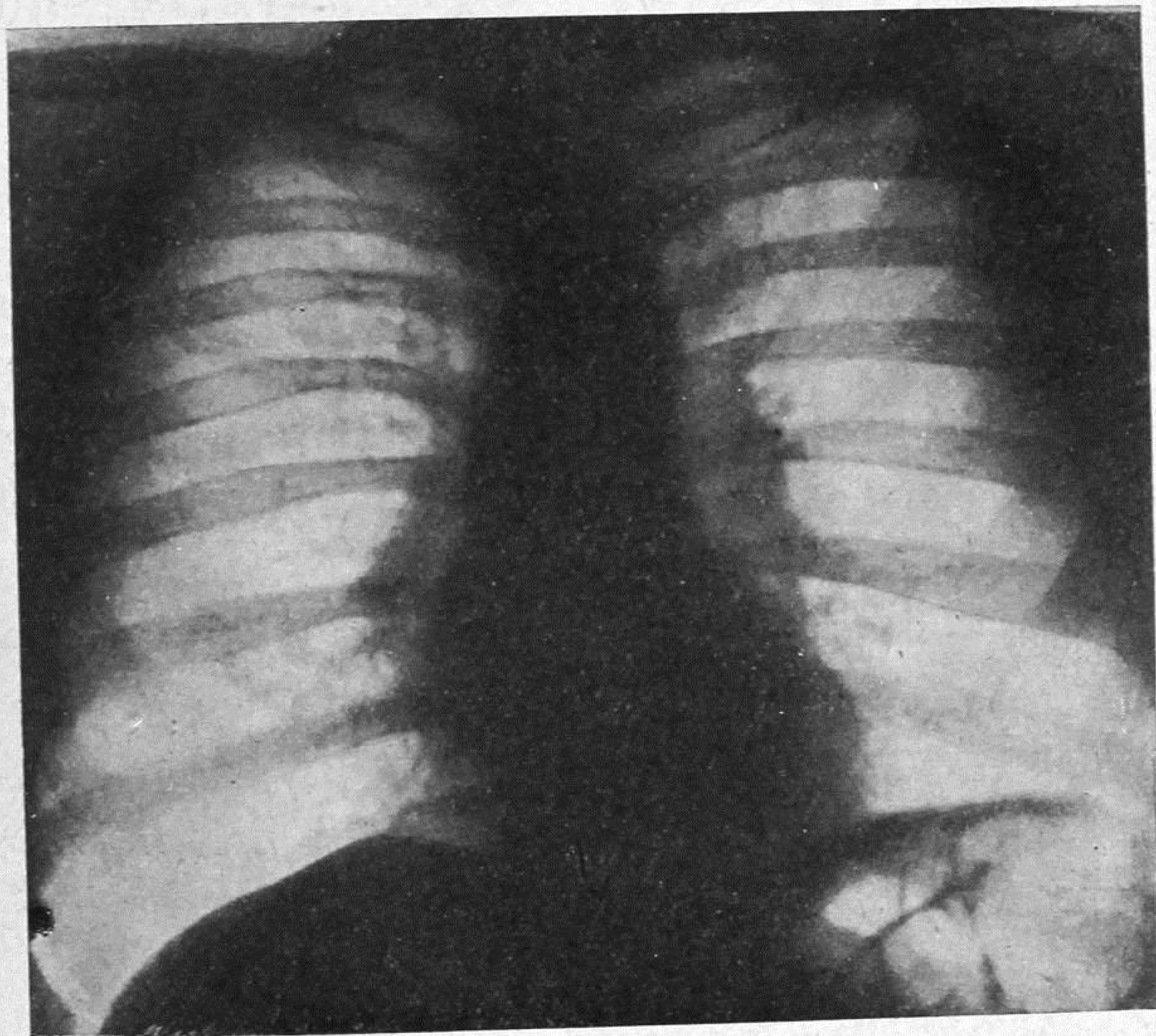


Fig. 4.

dendosi spesso con affezioni di varia natura e sopratutto con la tubercolosi dalla quale si differenzia solo, e non sempre, con gli esami di laboratorio. Anche radiologicamente, come abbiamo già detto, non è molto agevole pro-

spettare una diagnosi di sicurezza la quale è data sempre dalla regressione delle lesioni dopo una cura ex juvantibus.

RIASSUNTO.

Gli autori descrivono un caso di sifilide polmonare (forma gommosa) osservato in un indigeno della Cirenaica, richiamano brevemente i principali dati radiologici ed anatomopatologici, e discutono gli elementi in base ai quali sono pervenuti alla diagnosi.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRINI P. *L'immagine radiologica della sifilide polmonare.* Com. III Congr. Ital. di radiol. merica. Roma, ottobre 1920; Rifer. da Radiologia medica, vol. VIII, fasc. II.

BIANCHI G. *Contributo allo studio della sifilide polmonare.* Sanatorium, 1932, vol. III, pag. 31.

BUA F. *Contributo allo studio della sifilide tardiva dell'apparato respiratorio.* Minerva Medica, 1931, a. XXII, vol. I, pag. 673.

BUSI A. *Tecnica e diagnostica radiologica nelle malattie chirurgiche.* U.T.E.T., 1933, p. 472.

CANALE P. *Contributo allo studio delle forme cliniche della sifilide polmonare.* Rivista di Clinica medica, n. 1, 1930.

CELLINA M. e MACCHI A. *Contributo anatomo-clinico alla conoscenza della sifilide polmonare congenita tardiva.* Pediatria, 1932, vol. XL, pag. 1000-1204.

CHILLA A. *La sifilide del polmone.* Fölia medica, 1933, vol. XIX, p. 1037, 1091, 1363, e vol. XX, 1934, p. 983.

COLAJANNI. *A proposito di lesioni luetiche e tubercolari del polmone. Tubercolosi*, 1934, vol. XXVI, p. 222.

DONATI F. *La sifilide polmonare.* Giornale di medicina dell'Alto Adige, 1933, vol. V, p. 497.

DORSELLI R. *Sopra un caso di sifilide polmonare.* Bollettino Sanitario Ospedali Riuniti di Cremona, a. I, fasc. 10, 1925.

GIUNTOLI L. *La diagnosi radiologica e clinica della sifilide polmonare.* Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 1929, n. 8.

MATTEUCCI E. *La sifilide polmonare nella diagnosi radiologica.* Giornale di Medicina dell'alto Adige, fasc. 3, 1929.

LUCACER M. *Sifilide polmonare.* Forze Sanitarie, 1933, fasc. 29, pag. 2094.

LUZZATTO FEGIZ. G. *La sifilide del polmone.* Le forze Sanitarie, n. 17, 1933.

MORETTI P. *Sulla sifilide polmonare con particolare riguardo alla sclerosi polmonare luetica.* Riv. di Clinica Med., 1934, vol. XXXV.

NUVOLI U. *Sifilide polmonare.* Il policlinico, Sez. Med., 1933, vol. XL, fasc. 10, pag. 649.

OMODEI ZORINI A. *Le sindromi pseudo tubercolari del polmone (sifilide polmonare isolata)*, pag. 485, La Tisiologia nella pratica medica. Edizione Wassermann e C., Milano, 1933.

ID. *Atlante anatomo radiologico della tubercolosi polmonare.* Danesi, Editore, Roma, 1935.

POGGIO. *Reperti radiografici toracici in luetici portatori di affezioni croniche delle vie respiratorie.* Liguria medica, n. 2, 1925.

PONTANO T. *Contrbuto alla conoscenza clinica e radiologica della sifilide polmonare.* Il Policlinico, Sezione Pratica, a. XXVII, fasc. 46, 1920.

ID. *La sifilide gommosa del polmone.* Forze Sanitarie, 1934, vol. III, pag. 1932.

SERGENT E., BORDT F., DURAND H. *Exploration radiologique de l'appareil respiratoire.* Masson et Cie, Editeurs, Paris, 1931.

STRÜMPELL. *Sifilide polmonare*, pag. 429, dal Trattato patologia speciale medica e terapia. Vallardi editore, Milano, 1928.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLV Roma, 1º Febbraio 1938 - XVI Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL «POLICLINICO» PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni

Azione delle forti dosi di glicerofosfato di sodio sull'equilibrio elettrolitico e sull'attività fosfatasica del siero umano.

Dott. Mario Levi.

I. — Introduzione.

Il glicerofosfato di sodio in soluzione fortemente concentrata è stato di recente adoperato in Italia per la cura delle artropatie croniche; i primi risultati ottenuti sono sembrati molto soddisfacenti, ma gli effetti giudicati di nuovo, nei malati così trattati, a qualche distanza di tempo, hanno attenuato il primo entusiasmo e aumentato i dubbi sulla modalità d'azione del medicamento.

Marotta, Lazzarini e Calò hanno creduto di individuare nel glicerofosfato di sodio il principale farmaco che Rinaldi adoperava nella sua cura, non resa di pubblico dominio, dei numerosissimi ammalati di forme artropatiche le più varie, i quali si recavano al suo privato ambulatorio.

A Lucherini si deve un'importante studio clinico e sperimentale della cura Rinaldi, come ricostruita dalle indagini degli AA. ora citati.

Dopo il lavoro di Lucherini, sono comparse brevi note critiche sull'argomento per opera di Cacurri e di Serono.

Lucherini, nella sua monografia, ha espresso un parere piuttosto favorevole sull'efficacia del glicerofosfato di sodio al 25 %, specie se iniettato endovena, nella terapia delle artriti croniche primarie, anchilosanti e defor-

manti, mentre ha affermato che l'efficacia ne è minore nelle forme vertebrali, minima nelle artropatie sub-acute e croniche secondarie.

Tuttavia egli ha comunicato recentemente all'Accademia Medica di Roma di aver rivisto, dopo qualche tempo dalla cura, i suoi pazienti e perfino alcuni di quelli dello stesso Rinaldi, e di aver trovato gli uni e gli altri in condizioni pressochè identiche a quelle precedenti alla cura.

È questa una prima prova, di ordine clinico, della transitorietà delle modificazioni arrecate nell'organismo dal medicamento, modificazioni molteplici, che consistono essenzialmente, secondo Lucherini, nel benessere soggettivo, nel miglioramento obbiettivo della motilità, e in un particolare quadro emato-chimico, modificandosi il tasso del calcio, del fosforo, dell'acido urico e del glucosio.

Sopratutto interessante per noi è che, poco dopo l'iniezione endovenosa della soluzione ipertonica di glicerofosfato sodico, l'A. ha osservato iperfosforemia e ipocalcemia, seguite da iperfosfaturia e ipercalciuria; dopo 2 o 3 ore, la fosforemia e la calcemia tendono, talora dopo oscillazioni in più o in meno, a ritornare alla norma. Su queste successive oscillazioni, che l'A. considera come eccezioni rispetto al comportamento normale rappresentabile con curve semplici, torneremo in seguito, discutendo i nostri risultati personali, poichè quelle che Lucherini chiama « curva bifasica atipica » e « curva paradossa » (in alcune Sue determinazioni delle variazioni calcemiche) ci sembrano espressione di un fenomeno molto interessante.

Quanto all'iperfosfaturia, veramente notevolissima, essa è facilmente spiegabile con la nozione, stabilita molti anni fa dal Marfori, che i glicerofosfati, sia di calcio che di sodio, vengono assimilati dall'organismo soltanto se somministrati « per os », mentre tutto il fosforo viene eliminato attraverso il filtro renale se essi sono iniettati per via parenterale.

II. — Oggetto delle ricerche.

Tra gli effetti ora accennati del medicamento, abbiamo cominciato col prendere sperimentalmente in esame quello sugli elettroliti del siero, poichè il ricambio minerale, più di quello dei carboidrati o delle purine, sembra, secondo alcuni, essere alterato nelle artropatie croniche primarie; e per la stessa ragione abbiamo studiato anche la fosfatasi del siero.

Nelle nostre ricerche, a differenza di quelle degli AA. che ci hanno preceduto, tutti i principali elettroliti (eccettuato il sodio, la cui concentrazione, però, è da ritenersi per il fatto stesso dell'iniezione di glicerofosfato sodico, probabilmente aumentata) sono considerati, tenendo presente che, in questa come in analoghe condizioni sperimentali, quando si provoca una variazione di concentrazione di un elettrolita, l'intero equilibrio elettrolitico può essere modificato.

Abbiamo prima studiato l'effetto delle forti dosi di glicerofosfato di sodio al 25 %, per via endovenosa, su P, Ca, Mg, Cl, K e sulla fosfatasi del siero; poi l'effetto, sui medesimi, dei semplici prelevamenti di sangue (necessari per seguire, come tanto Lucherini che noi stessi abbiamo fatto, le modificazioni della composizione chimica rispettivamente del sangue e del siero, di mezz'ora in mezz'ora, fino alla seconda o terza ora dall'iniezione) senza iniettare glicerofosfato: prove cioè di controllo, senza le quali i risultati sperimentali non possono essere correttamente interpretati (B. Levi, Della Vida).

Infine, come ricerca collaterale, abbiamo voluto vedere se un rapporto

esistesse fra dose di glicerofosfato iniettata ed entità della modificazione dell'equilibrio elettrolitico.

III. — Tecnica delle ricerche e materiale usato.

Abbiamo preso in esame sia ammalati di artrite cronica primaria anchilopoietica e di osteoartrosi primaria deformante, sia individui praticamente sani, che erano in Clinica convalescenti da varie malattie, per lo più non gravi, in ogni modo non ossee, nè articolari, nè endocrine, nè alteranti in modo particolare la crasi sanguigna.

Siccome intendiamo qui prescindere dalla questione del valore terapeutico del glicerofosfato di sodio al 25 % e siccome, quanto agli effetti del medicamento sugli elettroliti e sulla fosfatasi del siero, non abbiamo notato differenze fra sani e ammalati, tratteremo globalmente i risultati ottenuti negli uni e negli altri.

Nei soggetti, tenuti in riposo e a digiuno dalla sera prima, si eseguiva, dalla piega del gomito, un primo prelevamento di sangue, che serviva alla determinazione dei valori degli elettroliti e della fosfatasi del siero, normali per quell'individuo in quel giorno; con questo prelevamento, come con i successivi, non si sottraeva — per ragioni evidenti — una quantità di sangue tale da poter eseguire tutte le determinazioni su ogni aliquota di siero ottenuta (tanto più che il siero doveva essere il più presto possibile separato dal coagulo, per evitare errori grossolani p. es. nella determinazione del K); nelle tabelle e nei grafici, che riportiamo più avanti, si rileva facilmente dal numero di protocollo quante sono le determinazioni eseguite su ogni campione di siero.

Lasciando « in sito » l'ago da prelevamento, si iniettava subito il glicerofosfato al 25 %; quindi, di mezz'ora in mezz'ora si eseguivano prelevamenti di quantità, il più possibile costanti, di sangue — di solito circa 20 cc. — fino alla seconda o terza ora dall'iniezione (1).

Che sia costante la quantità di sangue ogni volta prelevata, è condizione necessaria all'attendibilità dei risultati, per quanto è noto sull'influenza del salasso sull'equilibrio elettrolitico e in generale sulla composizione chimica e sulla struttura fisico-chimica del siero (B. Levi Della Vida, Agazzotti, Stefanutti, Morawitz, Labbé e Fabrykant, Warembourg, Pasteur Vallery-Radot e Coll., ecc.).

È evidente che neppure le esperienze di controllo che abbiamo eseguito a mezzo di semplici prelevamenti di sangue ripetuti, potrebbero valere a ben distinguere i due fenomeni che qui si sovrappongono — modificazioni seriche da glicerofosfato e da salasso — se non si operasse a quantità costante di sangue prelevato.

Abbiamo naturalmente badato a che il siero non fosse emolitico e, se emolitico, ne abbiamo tenuto conto nella valutazione dei valori assoluti, sopratutto di P, fosfatasi e K.

Abbiamo evitato, ogni volta che ci è stato materialmente possibile, di differire, sia pure di sole 24 ore, le determinazioni di P e fosfatasi, sapendo che il P inorganico e l'attività fosfatasica aumentano — e notevolmente — se il siero (o il sangue) è lasciato, anche per poche ore, in ghiacciaia o a temperatura ambiente; secondo recenti ricerche (De Toni e Graf), l'aumento di P inorganico del sangue « in vitro » è pressochè esclusivamente dovuto

(1) In una sola esperienza (prot. n. 61), abbiamo eseguito i prelevamenti di ora in ora, arrivando così alla quinta ora dall'iniezione, allo scopo di avere un dato di orientamento circa la durata delle modificazioni studiate.

all'attività fosfatasica, mentre la pura autolisi chimica vi contribuisce solo in minima parte. Che l'aumento di P inorganico, come si vede chiaramente nei grafici di De Toni e Graf, sia notevolissimo è dunque spiegato dall'aumento dell'attività fosfatasica in funzione del tempo, a sua volta già fissato da Kay a circa 23 % del valore iniziale, dopo 1 ora di permanenza in termostato e 24 a temperatura ambiente.

Tuttavia questa causa d'errore, grave per i valori assoluti di P e fosfatasi, ha forse minor peso per valori relativi, in funzione del tempo, quali quelli che qui ci interessano.

Si è sempre sperimentato con dosi di glicerofosfato sodico al 25 % variabili tra cc. 5 e cc. 20; alcune diversità, osservabili nei risultati delle ricerche del primo gruppo, fra un'esperienza e l'altra, nel tipo di variazione di un determinato elettrolita, sono approssimativamente valutabili in base alle ricerche collaterali, che riferiremo in ultimo, sull'importanza del fattore dose.

I metodi di dosaggio da noi adoperati sono i seguenti:

per il Ca, metodo di Melli, per titolazione iodometrica del permanganato di potassio;

per il Mg, metodo colorimetrico di Kramer, Howland e Morgulis, modificato;

per il K, metodo di Kramer e Tisdall, modificato da Coppo, per titolazione iodometrica del permanganato di potassio;

per il Cl, dosaggio dei cloruri, sul dealbuminato secondo Folin e Wu, per titolazione con nitrato d'argento in presenza di cromato di potassio;

per il P inorganico e la fosfatasi, la tecnica già usata in precedenti nostre ricerche, desunta dalla combinazione di quella di Kay per la fosfatasi e del metodo di Briggs per il P; in tal modo metalloide e fermento vengono contemporaneamente dosati, l'attività fosfatasica del siero essendo espressa in milligrammi per cento di P inorganico che un'aliquota del siero in esame è capace di liberare da un substrato di β — glicerofosfato di sodio, avente un pH di 8,8, in 3 ore di permanenza in termostato.

IV. — Risultati sperimentali.

Premettiamo, scusandoci di dover insistere ancora sull'importanza del salasso in ricerche del genere di quelle che andiamo esponendo, tre considerazioni di ordine generale le quali valgono per tutti e tre i gruppi delle nostre ricerche:

a) sia l'iniezione, endovena, di una soluzione salina ipertonica, quale il glicerofosfato sodico al 25 %, sia i ripetuti prelevamenti di sangue modificano certamente l'idremia; è questo un fattore, che — come anche quello di variazioni di CO_2 e di O_2 nel sangue — ha importanza nella valutazione dei risultati.

Citiamo, ad esempio le esperienze di Tripodi il quale, iniettando soluzioni ipertoniche di NaCl, ha trovato un aumento dell'idremia superiore a quello che comporti la quantità di liquido iniettato; e ciò sia in individui sani che in ammalati con edemi di varia natura.

Non abbiamo studiato, per ora, le modificazioni dell'idremia, nè quelle di CO_2 e di O_2, che accompagnano probabilmente le modificazioni dell'equilibrio elettrolitico; dovremo quindi interpretare queste ultime senza considerarne i rapporti con quelle; ma segnaliamo fin d'ora la probabilità che rapporti di tale ordine esistano;

b) l'iniettare glicerosfosfato sodico al 25 % e l'eseguire un salasso sono entrambi procedimenti capaci di produrre una modificazione dell'equilibrio elettrolitico e, forse, dell'attività fosfatasica del siero;

c) le variazioni quantitative di alcuni degli elettroliti studiati e dell'attività fosfatasica, una volta che l'equilibrio sia stato, con l'uno o con l'altro dei suddetti procedimenti, turbato, avvengono talora secondo una curva semplice, aumentando o diminuendo regolarmente per poi ritornare a un valore vicino a quello di partenza; ma più frequentemente — specie nelle esperienze con glicerofosfato — avvengono secondo una curva più complessa, che descriverò più avanti, di tipo probabilmente sinusoidale, la quale secondo me può esprimere semplicemente oscillazioni della variabile in esame, che precedano il ritorno al valore normale, dopo il brusco spostamento dovuto al fattore sperimentato.

In alcuni dei grafici che pubblichiamo, questo appare in modo abbastanza evidente, perchè a una variazione massima, in più o in meno, succedono variazioni minori; ma in altri le variazioni massime sono quelle sorprese dagli ultimi prelevamenti di sangue; in questo secondo caso, occorrerebbe prolungare l'esperienza per molte ore (il che è difficile a farsi nell'uomo) per mettere in evidenza se le variazioni successive, in più e in meno, siano di ampiezza progressivamente minore fino a ricostituire la primitiva forma di equilibrio. Nè può bastare a tal fine il ripetere semplicemente le determinazioni — come ha fatto Lucherini in alcuni casi — dopo un tempo abbastanza lungo, p. es. 24 ore, dalla provocata modificazione; poichè la parte extrapolata della curva che così si ottiene dice sì che in ultimo l'equilibrio elettolitico è nuovamente raggiunto e normale, non dice però come si giunga a questa normalizzazione.

Anche per quelle curve più semplici, cui abbiamo accennato, è forse lecito supporre ch'esse lo siano solo in apparenza, potendo anche esprimere variazioni in più e in meno a ritmo più lento; in altre parole, può darsi che le curve dell'uno e dell'altro tipo siano in verità identiche, ma appaiano diverse semplicemente in quanto esprimono uno stesso fenomeno, il quale, mentre può verificarsi con velocità a volte maggiore a volte minore, viene osservato sempre entro gli stessi limiti di tempo (p. es. 3 ore).

Chiameremo, per ora, queste, curve probabilmente periodiche ad andamento più o meno smorzato.

È questa, piuttosto che un'affermazione, un'ipotesi, che fondiamo sui nostri risultati sperimentali e su quelli di alcune ricerche di altri AA. (Lucherini, Perazzo), i quali hanno studiato le variazioni del tasso ematico di alcuni elettroliti dopo iniezione endovenosa, nell'uomo o nell'animale, di soluzioni ipertoniche di glicerofosfato sodico o di altro sale.

Certo è che, comunque siano da interpretare le esperienze con glicerofosfato e quelle di controllo con semplici prelevamenti di sangue, queste ci servono a fissare — almeno approssimativamente — quanta parte di quelle sia da riferirsi all'azione del glicerofosfato e quanta eventualmente all'effetto del salasso.

a) — *Azione del glicerofosfato di sodio al 25 % sull'equilibrio elettrolitico e sull'attività fosfatasica del siero.*

I risultati di questo primo gruppo di esperienze sono raccolti nella tabella I e rappresentati nella fig. 1; quest'ultima contiene grafici costruiti come segue:

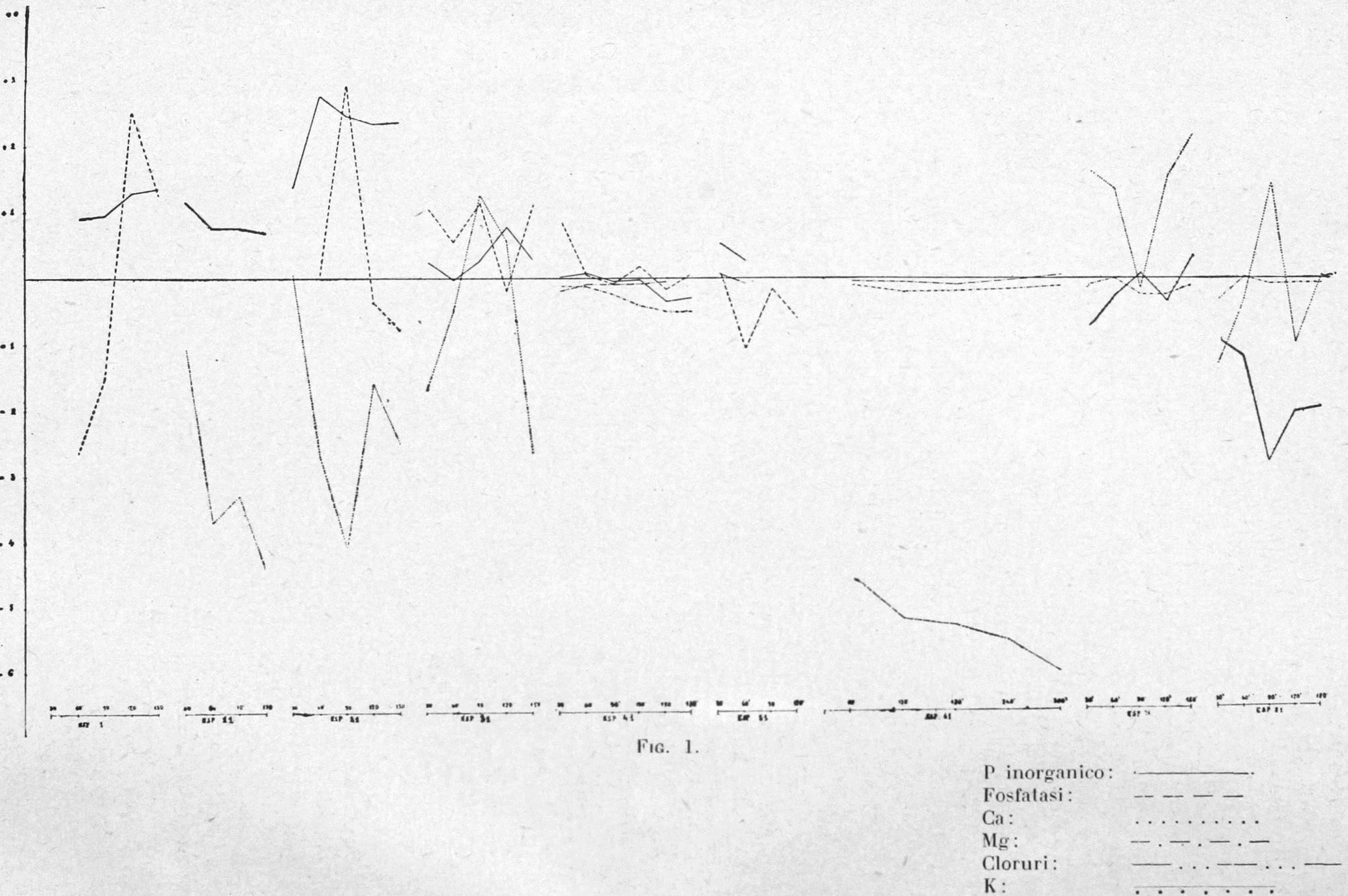


Fig. 1.

in ordinate si legge la differenza tra il valore iniziale — precedente l'iniezione — e i valori successivamente trovati, dopo 30, 60, 90, ecc. minuti; tale differenza è espressa in milligrammi della variabile in esame e preceduta dal segno + o — secondo che è in eccesso o in difetto rispetto al valore iniziale (precedente l'iniezione). In ascisse è indicato il tempo, di 30 in 30 minuti, corrispondente ai singoli successivi prelevamenti.

Le varie esperienze sono state allineate l'una appresso all'altra, ripetendo ogni volta sulle ascisse il punto che indica l'inizio di ogni esperienza (minuti 30 e cioè primo prelevamento dopo il prelevamento di riferimento; vale a dire, prima variazione sperimentale).

Le curve corrispondenti alle variazioni dei singoli elementi studiati in uno stesso soggetto sono sovrapposte.

Non descriviamo le singole esperienze, perchè tabella e grafici ne indicano esattamente tutti i particolari.

Riassuntivamente si vede che:

1) Il P inorganico è in tutte le esperienze al disopra del valore di partenza, precedente l'iniezione, e al di sopra del medesimo si mantiene (in 4 esperienze su 6) per tutta la durata dell'osservazione. Si osserva cioè un aumento del P inorganico;

2) La fosfatasi è, in ogni esperienza, ora sopra ora sotto al valore di partenza, a seconda dei vari tempi delle determinazioni; non si può parlare nè di aumento nè di diminuzione in senso assoluto, ma di oscillazioni, di frequenza più o meno grande, intorno al valore di riferimento;

3) Il Ca è, in ogni esperienza, al disotto del valore di partenza, talora per tutta la durata dell'osservazione, talora per uno o più momenti di essa; si constata cioè una diminuzione del Ca; ma questa va intesa soltanto in un senso particolare, relativo, che spiegheremo più avanti;

4) Il Mg è in ogni esperienza, e per l'intera durata di essa, al disotto del valore di partenza; le esperienze IX (prot. n. 71) e X (prot. n. 81) fanno eccezione in quanto, al 60° minuto dall'iniezione in entrambe, il tasso di Mg tocca e rispettivamente oltrepassa di mg. 0,92 il valore di riferimento, per ridiscendere tuttavia subito dopo (90° minuto) e mantenersi per il rimanente periodo di osservazione al disotto del valore iniziale.

Si osserva, dunque una diminuzione del Mg;

5) I Cloruri si mantengono, per l'intera durata di ognuna delle esperienze, vicinissimi al valore di riferimento; le lievi loro variazioni in più e in meno rientrano ampiamente nei limiti d'errore, come risulta evidente particolarmente dal calcolo delle variazioni percentuali (v. tabella I, colonna 7ª).

Si osserva cioè invaribilità dei Cloruri.

6) Il K è, in una esperienza interamente, nell'altra prevalentemente, al di sotto del valore di partenza; da questi — sia pur troppo scarsi — dati sperimentali, sembra rilevabile una diminuzione del K.

Scendendo ora a qualche dettaglio, uno sguardo alla fig. 1 è sufficiente per notare come nessuno dei grafici esperimenti le modificazioni quantitative di P, fosfatasi, Ca, Mg, K sia riferibile a una variazione lineare, mentre l'andamento loro si avvicina più a quello caratteristico dei fenomeni che avvengono secondo una variazione periodica.

Per quanto riguarda il Ca, ad esempio, l'esperienza IV (prot. n. 31) ci mostra una variazione positiva inquadrata fra due variazioni negative; l'esperienza VIII (prot. n. 71), una variazione negativa inquadrata fra due variazioni positive; l'esperienza IX (prot. n. 81), due variazioni negative alternate a due positive.

Se costruiamo le curve corrette vicino o sopra alle quali si trovano disposti i vari punti determinati sperimentalmente compreso quello corri-

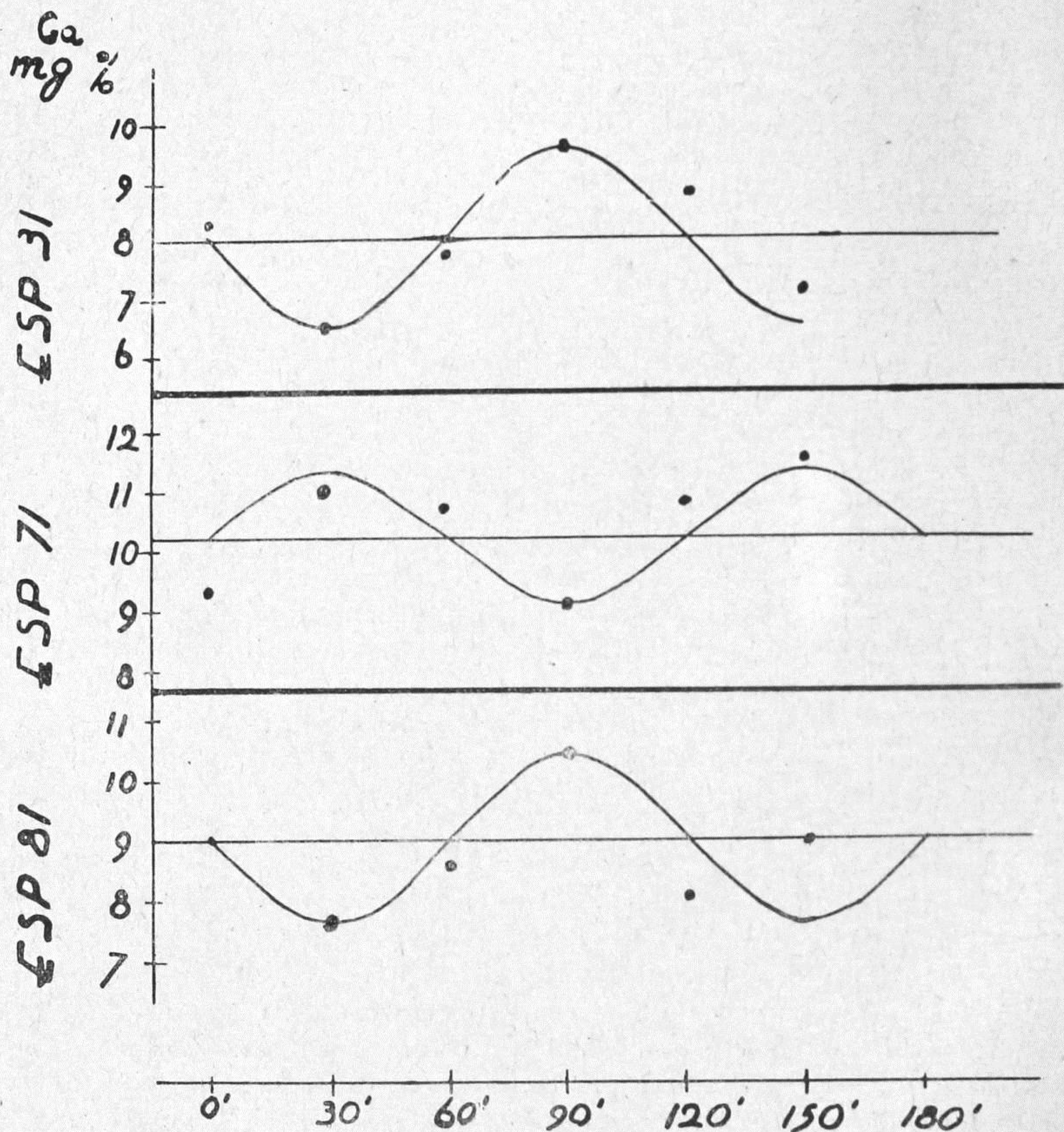


Fig. 2.

spondente al valore di Ca precedente all'iniezione, troviamo per ognuna di queste tre esperienze una sinusoide, di periodo diverso per ognuna (fig. 2).

Quanto alle altre esperienze, in cui il Ca rimane al di sotto del valore di riferimento per tutta (esperienza II, prot. n. 11; esperienza VII, prot. n. 61) o per quasi tutta (esperienza III, prot. n. 21) la durata dell'osservazione, i grafici sono riferibili a una curva la quale potrebbe rappresentare una parte del primo periodo di una sinusoide, ammettendo che si tratti di oscillazioni ad andamento molto smorzato. Si rilevano infine, nell'ambito

(crf. colonna IV)		
	270′	300′
53		— 6.02
. 17		— 0.12
). 03		+ 0.05

della negatività dei valori relativi al valore di riferimento, oscillazioni secondarie.

Considerando ora le variazioni del P inorganico, prendiamo in esame le prime tre esperienze (prot. n. 1, n. 11 e n. 21) nelle quali l'aumento rispetto al valore di riferimento è assai notevole e permane durante l'intera durata dell'osservazione. Nemmeno in questo caso ci troviamo in presenza di un fenomeno riferibile a una funzione lineare; l'intera variazione osservata potrebbe corrispondere al primo periodo di un'oscillazione ad andamento molto smorzato; dell'esperienza III (prot. n. 21) diremo, da un punto di vista puramente descrittivo, analitico, non interpretativo, che l'aumento avviene in funzione lineare, mentre il ritorno verso i valori normali si inizia (esso è difatti lontano dall'essere completo al momento in cui l'osservazione è finita) secondo una curva il cui andamento potrebbe esser definito soltanto con un tempo di osservazione più prolungato.

L'attività fosfatasica presenta pure variazioni periodiche; nell'esperienza IV (prot. n. 31) vediamo una variazione negativa inquadrata fra due positive; nella V (prot. n. 41), tre variazioni positive alternate a due negative. In entrambe, poi, si osservano due fatti interessanti: che la forma del grafico che rappresenta la fosfatasi è simile a quella del grafico che rappresenta il P inorganico e che le variazioni dell'attività fosfatasica del siero sono sincrone con, oppure precedono, quelle, di segno uguale, del tasso di P inorganico.

b) — *Azione dei soli prelevamenti di sangue ripetuti, sull'equilibrio elettrolitico e sull'attività fosfatasica del siero. (Ricerche di controllo).*

I risultati di questo secondo gruppo di esperienze sono raccolti nella tabella II e rappresentati nella fig. 3 con grafici costruiti come quelli della fig. 1.

1) Il P inorganico ha un comportamento vario nelle varie esperienze: nella I (prot. n. 2) si osservano due variazioni lievemente negative alternate a due fortemente positive; nella II (prot. n. 22), una prima variazione negativa, dovuta però verosimilmente al fatto che il siero del primo prelevamento (da cui è ottenuto il valore di riferimento) era emolitico; poi un lieve aumento del P inorganico, aumento che diminuisce verso la fine del tempo di osservazione. Nella III (prot. n. 32), le variazioni sono positive, durante tutta l'esperienza; tale positività aumenta fino al 120° minuto, diminuisce poi fino alla fine del tempo d'osservazione (150° minuto).

In conclusione, i prelevamenti di sangue ripetuti modificano il tasso del P inorganico in maniera irregolare, ma prevalentemente nel senso dell'aumento.

2) La fosfatasi, nelle esperienze I (prot. n. 2) e II (prot. n. 22), presenta dapprima variazioni positive — con un massimo in corrispondenza del secondo prelevamento (primo punto dei grafici della fig. 3) — cioè un aumento; il quale poi diminuisce progressivamente; verso la fine dell'osservazione, le variazioni diventano negative. Nell'esperienza III (prot. n. 32) si notano variazioni negative durante l'intero tempo di osservazione, essendovi tuttavia, nell'ambito della negatività, qualche oscillazione. Sinteticamente, pare si verifichi, dopo un lieve aumento, una diminuzione dell'attività fosfatasica.

TABELLA II.

N.°	Protocollo N.	Qualità totale di sangue sottratta cc.	Quantità parziali di sangue sottratte nei vari prelevamenti cc.	Durata media di ogni prelevamento: 1' 30'' Minuti 0'	30'	60'	90'	120'	150'
FOSFORO INORGANICO: in mg. %									
1	2	100	20	4.87	4.75	7.27	4 84	6.00	
2	22	120	20	3.78	3.37	3.45	3.57	3.57	3.53
3	32	120	20	4.70	5.92	6.58	7.00	6.80	5.96
FOSFATASI: in mg. % di FOSFORO INORGANICO									
4	2	100	20	3.85	4 25	2 97	3.31	2.15	
5	22	120	20	4.82	5.34			5.05	4.12
6	32	120	20	6.10	3.33	2.37	1.95	3.22	2.84
CALCIO: in mg. %									
7	2	100	20	8.80	10.30	9.80	10.80		
8	42	75	15	9.30	9.70	10.70	11.60	12.50	
MAGNESIO: in mg. %									
9	22	20	20	1.67	2.38	2.36	2.34	2.28	
10	32	120	20	1.65	1.68	1 75	1.81	1.83	1.75
CLORO: in mg. % di CLORURI									
11	52	30	10	613	655	668			
12	22	120	20	662	638		648	659	651
13	32	120	20	639	631	631	631	614	620
POTASSIO: in mg. %									
14	22	120	20	18.95	18 17	19.52	18.95	16.40	20.59
15	32	120	20	16.25	18.17	18.30	15.47	14.76	17.39
16	62	75	15	19.02	20.59	20.16	18.88	18.67	

TABELLA III.

N°	Protocollo N.	Quantità di glicerofosfato di Na al 25 % iniettata (durata media della iniezione: 2 min.) cc.	Prima della iniezione minuti 0'	Dopo l'iniezione, dopo minuti 30'	60'	90'	120'	150'
CALCIO: in mg. %								
1	71	5	9.25	10 90	10.60	9.10	10.80	11.50
2	81	10	9.05	7.70	8.70	10 50	8.05	9 10
3	11	15	10 30	9.30	6 60	7.00	5.80	
4	21	20	12.10	12 20	9.40	8.00	10.50	9.60

Differenze rispetto al valore iniziale (crf. colonna V, divisione 1ª) nei prelevamenti successivi — Minuti					Variazioni percentuali rispetto al valore iniziale (crf. colonna V, divisione 1ª) nei prelevamenti successivi. — Minuti				
30′	60′	90′	120′	150′	30′	60′	90′	120′	150′
— 0.12	+ 2.40	— 0.03	+ 1.13		— 2.47	+ 49.40	— 0.62	+ 23.25	
— 0.41	— 0.33	— 0 21	— 0.21	— 0.25	— 10.85	— 8.74	— 5.56	— 5.56	— 6.62
+ 1.22	+ 1.88	+ 2.30	+ 2.10	+ 1.26	+ 25 98	+ 40.00	+ 49.00	+ 44.70	+ 26.80
+ 0.40	— 0.88	— 0.54	— 1.70		+ 10.40	— 22.88	— 14.00	— 44.20	
+ 0.52			+ 0.23	— 0.70	+ 10.80			+ 4.77	— 14.54
— 2.77	— 3.73	— 4.15	— 2.88	— 3.26	— 45.50	— 61.20	— 68.00	— 47.20	— 53.50
+ 1.50	+ 1.00	+ 2.00			+ 17.05	+ 11.37	+ 22.70		
+ 0.40	+ 1.40	+ 2.30	+ 3.20		+ 4,30	+ 15.10	+ 24.76	+ 34.40	
+ 0.71	+ 0.69	+ 0.67	+ 0.61		+ 42.50	+ 41.30	+ 40.20	+ 36.50	
+ 0.03	+ 0.10	+ 0.16	+ 0.18	+ 0.10	+ 1.82	+ 6.05	+ 9.70	+ 10 90	+ 6.05
+ 0.42	+ 0.55				+ 0.0685	+ 0.0897			
— 0.24		— 0.14	— 0.03	— 0.11	— 0.0363		— 0.0212	— 0.0454	— 0.0166
— 0.08	— 0.08	— 0.08	— 0.25	— 0.19	— 0.0125	— 0.0125	— 0.0125	— 0.0392	— 0.0298
— 0.78	+ 0.57	0.00	— 2.55	+ 1.64	— 4.12	+ 3.05	0.00	— 13.45	+ 8.66
+ 1.93	+ 2.05	— 0.78	— 1.49	+ 1.14	+ 11.90	+ 12.60	— 4 80	— 9.15	+ 7.02
+ 1.57	+ 1.14	— 0.14	— 0.35		+ 8.25	+ 6.00	— 0.73	— 1.84	

Differenze rispetto al valore iniziale (crf. colonna IV), nei prelevamenti successivi. — Minuti					Variazioni percentuali rispetto al valore iniziale (crf. colonna IV), nei prelevamenti successivi. — Minuti				
30′	60′	90′	120′	150′	30′	60′	90′	120′	150′
+ 1.65	+ 1 35	— 0 15	+ 1.55	+ 2.25	+ 17 80	+ 14 27	— 1.62	+ 16.72	+ 24.40
— 1 35	— 0 35	+ 1 45	— 1.00	+ 0.05	— 14.90	— 3.87	+ 16.02	— 11.05	+ 0.55
— 1.00	— 3.70	— 3.30	— 4.50		9.92	— 36 60	— 32.10	— 43.75	
+ 0.10	— 2 70	— 4 10	— 1 60	— 2.50	+ 8 27	— 22.40	— 34.00	— 15.30	— 20.70

3) Il Ca presenta variazioni che si trovano, in entrambe le esperienze, I (prot. n. 2) e IV (prot. n. 42), al di sopra del valore di riferimento, per tutta la durata del tempo d'osservazione.

Ciò dimostra un aumento del Ca, aumento che, nell'esperienza IV, avviene secondo una variazione esattamente lineare.

4) Il Mg presenta variazioni che si trovano, in entrambe le esperienze,

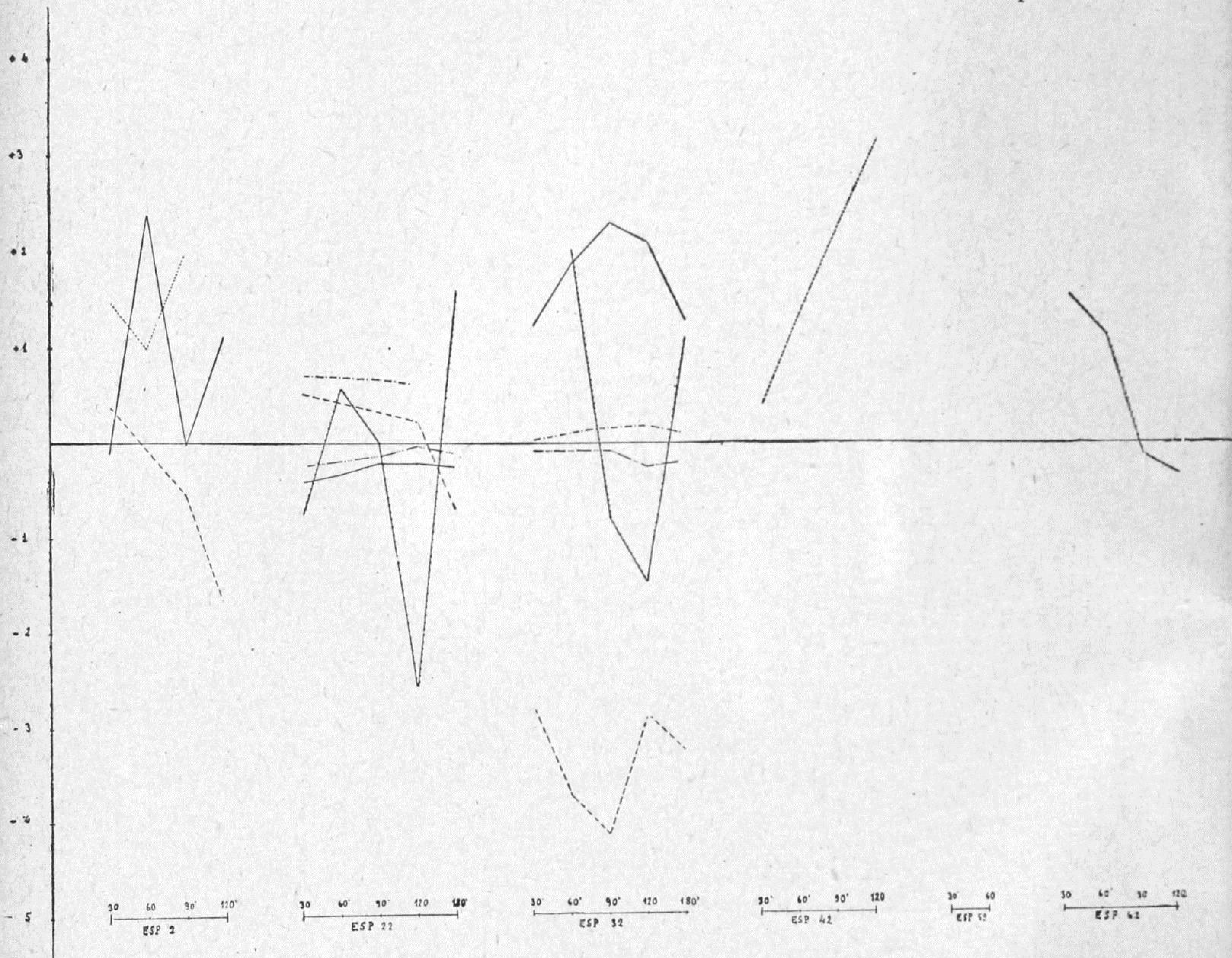


FIG. 3.

P inorganico: ————————
Fosfatasi: — — — —
Ca: . . . .
Mg: —.—.—.
Cloruri: —...—...
K: . . . .

II (prot. n. 22) e III (prot. n. 32), per tutto il tempo d'osservazione, al di sopra del valore di riferimento. Si osserva, cioè, un lieve aumento del Mg.

5) I Cloruri presentano variazioni percentuali (v. tabella II) minime, sicuramente comprese entro i limiti d'errore.

Quindi, anche in questo, come nel precedente gruppo di esperimenti, si osserva invariabilità dei Cloruri.

6) Il K presenta variazioni irregolari, avendosi tuttavia, in ogni esperienza, un aumento — rispetto al valore di riferimento — più o meno pronto, più o meno duraturo.

c) — Rapporto fra dose di glicerofosfato di sodio al 25 %, iniettato endovena, ed entità delle modificazioni dell'equilibrio elettrolitico del siero.

Abbiamo seguito, in questo gruppo di ricerche, soltanto le variazioni del Ca, come segno di quelle dell'intero equilibrio elettrolitico del siero: difatti le variazioni di questo elettrolita stanno in rapporto approssimativamente costante con quelle degli altri; inoltre — come abbiamo visto — esse sono, quando si inietti glicerofosfato, di segno opposto a quelle provocate dai semplici prelevamenti di sangue.

Le dosi del medicamento iniettate, in uno stesso individuo, a molti giorni di distanza una volta dall'altra, furono cc. 5, cc. 10, cc. 15, cc. 20.

Anche qui, ogni prelevamento è stato di circa cc. 20 di sangue, per ottenere risultati paragonabili con quelli del primo gruppo di ricerche.

Non deve meravigliare il fatto che, in uno stesso individuo, il tasso di Ca serico precedente l'iniezione sia talora notevolmente diverso da un'esperienza all'altra: va ricordato, infatti, che la calcemia normale subisce variazioni anche evidenti, sia giornaliere (corrispondenti a mg. 1,5-2%) che orarie, queste ultime in rapporto sopratutto alla nutrizione e alla fatica (Melli). I valori da noi ottenuti rispecchiano verosimilmente le prime di queste variazioni calcemiche fisiologiche, mentre sono sicuramente esenti dalle seconde.

I risultati di queste ricerche, di ordine preliminare e collaterale, sono raccolti nella tabella III e rappresentati, con grafici costruiti come quelli delle figg. 1 e 3, nella fig. 4; in questa, però, i grafici delle varie esperienze sono sovrapposti, trattandosi di determinazioni di un solo elemento, per rendere più facile la valutazione della diversità degli effetti a seconda della dose.

Nella I esperienza (prot. n. 71), dopo iniezioni di cc. 5 di glicerofosfato al 25 %, si osserva, rispetto al valore di riferimento (precedente l'iniezione), una variazione lievemente negativa, inquadrata fra due variazioni fortemente positive.

Nella II esperienza (prot. n. 81), dopo iniezione di cc. 10, due variazioni negative si alternano a due positive; la seconda di queste ultime oltrepassa di pochissimo il valore di riferimento, dovendosi tuttavia notare che essa corrisponde alla fine del tempo di osservazione e che quindi non si può escludere una successiva maggiore positività.

Nella III esperienza (prot. n. 11), dopo iniezione di cc. 15, le variazioni sono, durante tutto il tempo di osservazione, al di sotto del valore di riferimento; nell'ambito della negatività, sono rilevabili alcune oscillazioni.

Nella IV esperienza (prot. n. 21), dopo iniezione di cc. 20, si osserva una prima variazione lievemente positiva seguita da variazioni fortemente negative e, nell'ambito della negatività, oscillanti.

In conclusione, sembra che, in linea di massima, l'entità della diminuzione del Ca serico sia direttamente proporzionale alla dose di glicerofosfato iniettata — pur dovendosi rilevare che abbiamo ottenuto con cc. 15 una diminuzione massima un poco superiore a quella ottenuta con cc. 20.

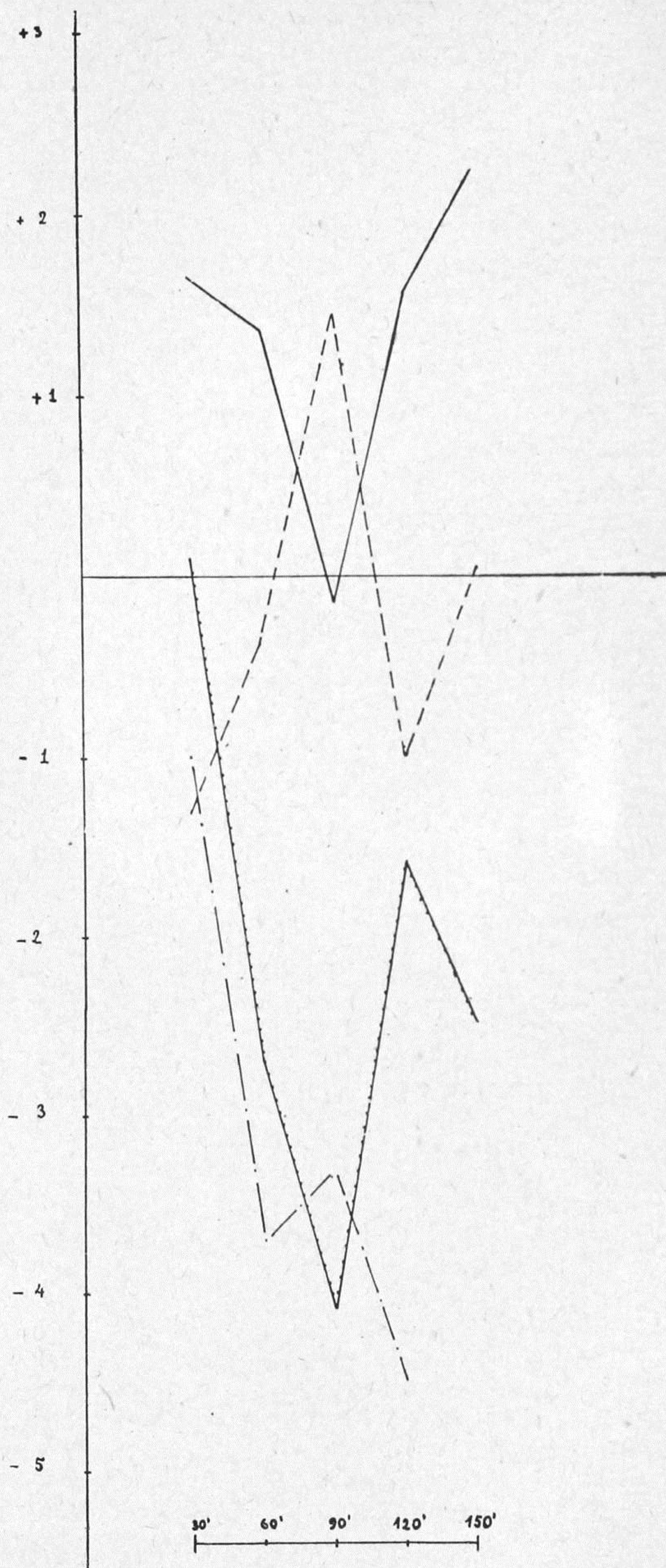


FIG. 4. — Variazioni del Ca serico dopo iniezione endovenosa di glicerofosfato di Na al 25 % nelle dosi di:

cc. 5: ————————
cc. 10: —⊢— — —
cc. 15: . — . — . —
cc. 20: . . . .

Le variazioni periodiche più evidenti sono quelle dell'esperienza II, provocate cioè da una dose media (cc. 10) di glicerofosfato sodico al 25 %: è presumibile che, le dosi più forti producendo variazioni negative imponenti, occorra, nelle esperienze in cui le iniezioni sono di cc. 15 e di cc. 20, un periodo di osservazione più lungo per cogliere eventuali successive variazioni positive; d'altra parte, con dosi relativamente deboli (cc. 5) le variazioni periodiche, pur essendo rilevabili, sono tutte spostate verso la positività (rispetto al valore di riferimento, precedente l'iniezione), perchè tale dose provoca soltanto una variazione negativa leggera del Ca.

V. — Discussione dei risultati sperimentali.

Era già acquisita da tempo la nozione che soluzioni di sali, come quella di glicerofosfato sodico da noi usata, fortemente alcaline, per varie vie introdotte nell'organismo umano o animale, inducono variazioni nella composizione chimica e forse anche nella struttura fisico-chimica del sangue, in particolare del siero.

A questo proposito, è da rilevarsi che, nelle innumerevoli ricerche modernamente eseguite per rendere più profonda la conoscenza dell'equilibrio elettrolitico del siero (o del plasma, o del sangue) nelle sue modificazioni sperimentali e patologiche, spesso gli AA. attribuiscono particolare importanza alle variazioni di uno o più elettroliti, provocate con determinati accorgimenti sperimentali, senza tener sufficiente conto che il liquido patologico preso in esame, appunto perchè in esso gli elettroliti studiati sono in difetto o in eccesso, contiene contemporaneamente in concentrazioni diverse dalla norma, secondo rapporti vari da elemento a elemento, anche gli elettroliti non studiati.

È questa una delle ragioni, per le quali è opportuno che in ricerche come quelle che stiamo esponendo, l'equilibrio elettrolitico venga ogni volta studiato il più completamente possibile; solo quando sia stato possibile stabilire quale elettrolita è per primo, in una determinata condizione sperimentale, modificato nella sua concentrazione (in modo che le modificazioni degli altri siano, con probabilità, secondarie) sarà giustificato uno studio particolare di questo, a preferenza degli altri elettroliti.

Perciò, abbiamo considerato l'equilibrio elettrolitico come un tutto unico; perciò anche, quando ci troviamo di fronte a una curva di tipo sinusoide come alcune di quelle che abbiamo visto rappresentare le modificazioni quantitative del Ca provocate dal glicerofosfato sodico al 25 %, trattandosi di uno squilibrio temporaneo del Ca serico che si verifica con un particolare ritmo, ci è sembrato più giusto considerare globalmente questa modificazione complessa, dando solo a ragion veduta, e sempre relativamente, maggior peso, p. es., all'ipocalcemia che all'ipercalcemia, entrambe evidenziabili in tempi successivi.

Ma torniamo alle modificazioni sperimentali dell'equilibrio elettrolitico, già note: gli studi sulla tetania da fosfati (Freudenberg e György, Greenwald, Binger, Heymann, ecc.) hanno dimostrato che fosfati neutri o alcalini, iniettati, in dosi relativamente fortissime, per via endovenosa, nell'animale, producono ipofosforemia e ipocalcemia fino a dare convulsioni tetaniche; Heymann, p. es., ha studiato, in lattanti normali e rachitici, le

curve fosfatemiche dopo somministrazione parenterale di fosfati inorganici e organici fra i quali proprio il glicerofosfato di sodio, al 20 %.

Rohmer e Woringer hanno provato l'azione del fosfato di sodio sulla calcemia del lattante. Boyd, Hines e Stearns hanno ottenuto, iniettando endovena glicerofosfati diversi, iperfosforemia e iperfosfaturia, due effetti interpretati da Eicholtz, Robison e Brull come dipendenti prevalentemente dall'azione della fosfatasi renale sull'adatto substrato massivamente introdotto in circolo, mentre Brain, Kay e Marshall li riferiscono all'azione della fosfatasi ematica. Gli ultimi AA. ora citati hanno anche ottenuto una notevole elevazione della fosforemia, sopratutto rappresentata da aumento del P inorganico, a mezzo di forti dosi di glicerofosfato di sodio somministrate *per os*.

Anche le modificazioni della fosfatasi sono state in questo senso studiate: Baldassi, in un recente lavoro, riferisce che la fosfatasi plasmatica diminuisce, nel coniglio, dopo trattamento per via endovenosa con dosi relativamente fortissime (equivalenti a mg. 1,7 di P inorganico) di α — o β — glicerofosfato sodico.

D'altra parte anche con sali alcalini non contenenti fosforo si sono ottenute variazioni di alcuni elettroliti, molte delle quali analoghe a quelle ora menzionate: Wolff, Rangier e Bourquard hanno osservato che forti dosi di bicarbonato di sodio determinano un aumento leggero, ma costante, del Mg serico; essi interpretano questo aumento come un compenso tendente a neutralizzare almeno in parte lo squilibrio ionico creato dall'alcalosi eccessiva e ritengono che l'arricchimento del siero in Mg avvenga a spese del Mg dei globuli rossi.

Perazzo ha studiato, nel coniglio, l'equilibrio $\frac{K}{Ca}$ del siero, dopo iniezione di soluzioni ipertoniche di NaCl (cc. 5-10 di una soluzione al 20 %), trovando un abbassamento intenso del K, uno lieve del Ca che poi tende a risalire: si ha così un'alterazione evidente del rapporto $\frac{K}{Ca}$, che può arrivare fino alla sua inversione. Con i valori di Ca e di K ottenuti in queste ricerche — interessantissime — Perazzo ha costruito dei grafici, in alcuni dei quali si vedono variazioni periodiche analoghe a quelle che abbiamo potuto rilevare nelle nostre esperienze; insieme con le curve calcemiche « paradosse » e « bifasiche » — dopo glicerofosfato sodico al 25 % — osservate da Lucherini, queste ci sembrano un'altra prova sperimentale, aggiunta a quelle da noi stessi fornite, del fatto che — quando si turbi l'equilibrio elettrolitico con l'iniezione endovenosa di una soluzione salina alcalina, sia essa glicerofosfato di sodio al 25 % o NaCl al 20 % — alcuni almeno di quegli elettroliti che risentono l'effetto dell'iniezione presentano variazioni periodiche della loro concentrazione.

Riportiamo, per maggior chiarezza, dal citato lavoro di Perazzo, due tra i grafici che più efficacemente ci sembrano dimostrare questo concetto (fig. 5); essi vanno confrontati con quelli delle nostre figg. 1, 2, 4.

Per finire questa frammentaria analisi della letteratura, consideriamo i risultati del lavoro di Melli e Cammarella sul comportamento del rapporto $\frac{Ca}{P}$ nel plasma, quando, con iniezione endovenosa di sali diversi, si

modifichi la normale concentrazione del Ca o del P; esse ci sembrano interessanti per il nostro argomento, anche se questi AA. non hanno sperimentato con glicerofosfato di sodio, ma con sali più semplici che meglio

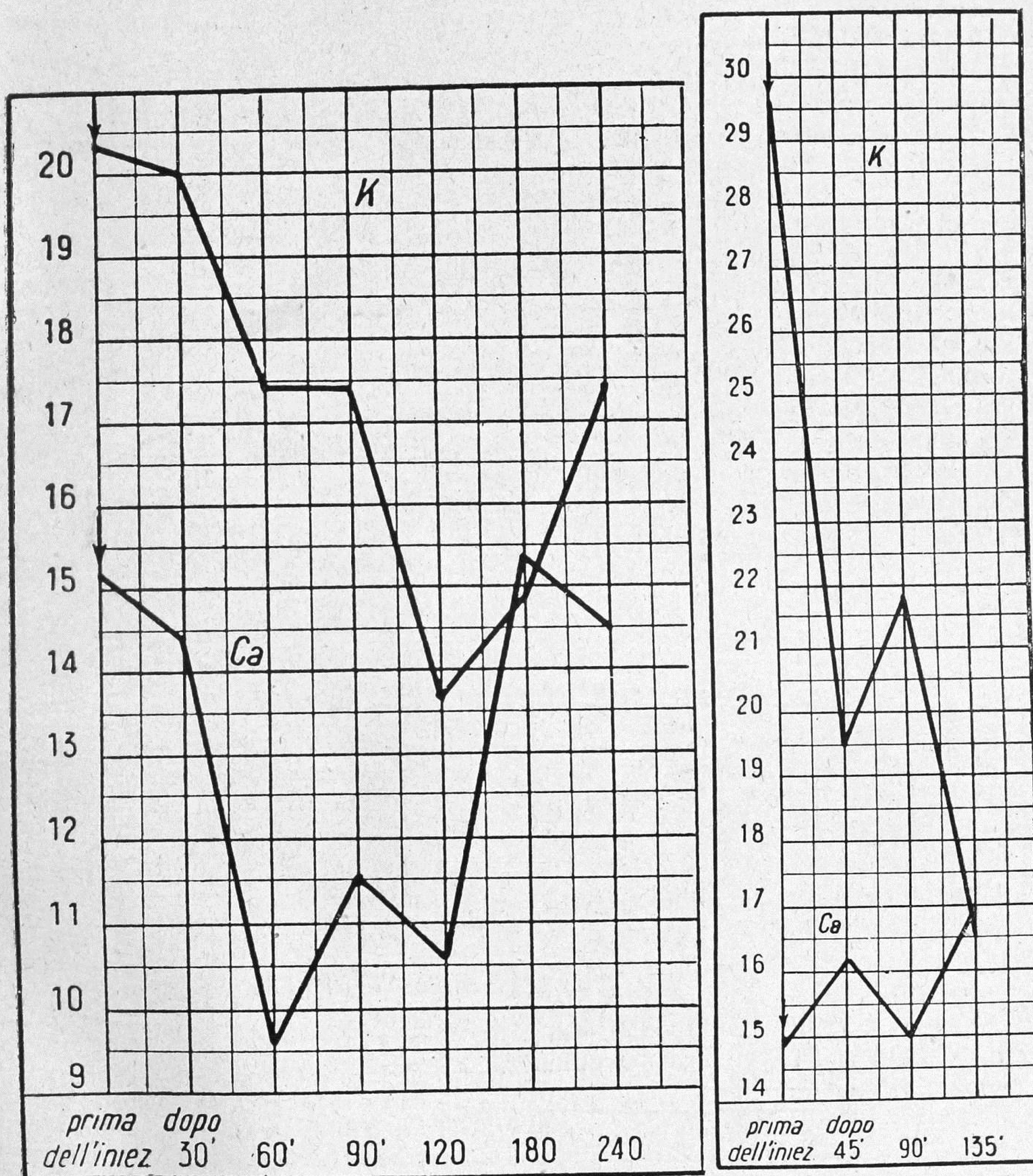


FIG. 5. — (da G. PERAZZO. *L'equilibrio calcio-potassico del siero di sangue dopo l'iniezione di soluzioni ipertoniche di cloruro di sodio.* Fisiol. e Medic., fasc. 10, 1934, fig. 3, pag. 641; fig. 6, pag. 644).

si adattavano all'oggetto delle loro ricerche. Delle quali, il risultato fondamentale è che sempre alla deviazione dalla norma di Ca (o P) corrisponde una immediata deviazione di P (o Ca), circa equivalente come grandezza,

ma diretta in senso opposto; in particolare a noi qui interessa il fatto che gli AA. abbiano ottenuto con iniezione sia di fosfato neutro di sodio, sia di ossalato di sodio, sia di citrato di sodio un abbassamento del Ca e un innalzamento del P inorganico, perfettamente paragonabili a quelli che si hanno iniettando glicerofosfato di sodio.

Ricordiamo in ultimo, e solo di sfuggita, le numerose ricerche con le quali sono stati lumeggiati i rapporti fra alcalosi e ipocalcemia (Adlersberg e Porges e altri); fra iperpnea, alcalosi, ipereccitabilità neuro-muscolare e ipocalcemia (Grant e Goldmann, Delore, Viale); fra particolari alterazioni paratiroidee (Frugoni e Alessandri, Melli e collaboratori, ecc.), ipotalamiche o ipofisarie (Marenzi e Gerschmann) e modificazioni dell'equilibrio elettrolitico del sangue rappresentate in primo luogo da ipocalcemia, iperfosforemia, ipopotassiemia.

Esperienze più complesse, queste ultime, e relativamente lontane dalle nostre, ma le quali tutte ci sembrano legate da almeno una identica condizione: se la reazione attuale del sangue viene spostata, più o meno bruscamente, nel senso di una alcalinità, si verifica una modificazione dell'equilibrio elettrolitico, che — per gli elettroliti più comunemente studiati — consiste in ipocalcemia, iperfosforemia e ipopotassiemia (1).

Questo, appunto, vediamo avvenire quando iniettiamo forti dosi di glicerofosfato di sodio al 25 %, come nelle nostre esperienze; le quali, del resto, sono paragonabili alle molte ora menzionate, anche per altri effetti, diversi dalle modificazioni elettrolitiche: p. es. il glicerofosfato sodico al 25 % ha, secondo Lucherini, un effetto ipoglicemizzante insulino-simile; analogamente, mentre è stato osservato che la glicemia aumenta per azione dei sali di Mg (Kleiner), o del bicarbonato di sodio (Stohr), e che essa può sia abbassarsi sia a crescere dopo forti dosi di sali di Ca o di K, Elias e Weiss hanno dimostrato che essa si abbassa per iniezione di fosfati; dato sperimentale sul quale — oltre che su altri — è fondata la proposizione riassuntiva che lo stato di acidosi favorisce l'iperglicemia, lo stato di alcalosi l'ipoglicemia (Rondoni), il che a sua volta è stato messo in rapporto fondamentalmente con modificazioni della glicogenolisi epatica e della glicolisi tissulare (muscolare) (Warembourg).

***

Consideriamo ora i risultati del primo gruppo delle nostre ricerche in rapporto a quelli delle esperienze di controllo, per riassumerli da ultimo in un tentativo di interpretazione unitaria.

1) Abbiamo messo in evidenza un aumento del P inorganico nel siero dopo iniezione di glicerofosfato di sodio al 25 %, confermando il reperto osservato da Lucherini nel sangue totale. Tale aumento è notevole — di regola,

---

(1) Con questo non si vuol affermare, beninteso, che non vi possano essere diversità nel modo con cui Ca, P, K ed eventualmente altri elettroliti si allontanano dal loro normale tasso ematico a seconda del mezzo sperimentale adoperato per provocare il perturbamento dell'equilibrio elettrolitico stesso; bensì che il senso delle deviazioni dalla norma sembra, quando vi sia alcalosi eccessiva comunque provocata, il medesimo; occorrono esperienze comparative per poter valutare la durata del perturbamento, l'intensità di esso, le modalità delle variazioni dei singoli elettroliti nelle diverse condizioni sperimentali di iperalcalosi.

intorno al 20-30 % del valore di riferimento (v. Tabella I) — precoce e transitorio; le esperienze di controllo dimostrano che una parte di esso è dovuto al salasso, avendosi però nel controllo un aumento di P minore che non iniettando il glicerofosfato. L'aumento di P inorganico per opera del glicerofosfato ci sembra facilmente spiegabile in ragione della pronta idrolisi del composto organico introdotto per via parenterale (Marfori), idrolisi che è testimoniata dall'iperfosfaturia immediatamente successiva all'iniezione (Marfori, Lucherini).

2) Le modificazioni della fosfatasi sono di più difficile interpretazione; sembra tuttavia, da alcune delle esperienze, che l'attività fosfatasica tenda (pur dopo un lieve aumento) a diminuire, il che sarebbe in accordo con le citate osservazioni di Baldassi; tale fenomeno non può tuttavia — finchè non vi sia la conferma di altre esperienze più dimostrative e numerose — essere considerato quale effetto dell'iniezione di glicerofosfato di sodio al 25 %, poichè anche in alcune delle esperienze di controllo abbiamo visto la fosfatasi prima aumentare, poi progressivamente decrescere, tuttavia con variazioni rispetto al valore di riferimento, sia negative che positive, meno notevoli.

La già accennata frequente analogia di forma, in una stessa esperienza, tra curva fosfatasica e curva fosforica, ci sembra possa essere considerata una conferma dell'intervento della fosfatasi nella scissione del glicerofosfato iniettato.

3) Che la diminuzione del Ca — di entità variabile, ma che giunge talora intorno al 50 % rispetto al valore di riferimento (v. Tabella I); transitoria; di comparsa più o meno precoce — dopo l'iniezione, sia sicuramente un effetto del glicerofosfato di sodio al 25 %, ci sembra dimostrato, oltre che dalle esperienze di Lucherini, dalle seguenti considerazioni che i nostri risultati suggeriscono:

a) in alcune esperienze, la diminuzione del Ca è notevolissima, immediata, progressiva per tutto il tempo d'osservazione, non interrotta da variazioni positive rispetto al valore di riferimento (v. fig. 1 e tab. I);

b) in altre esperienze la diminuzione del Ca, sebbene alternata ad aumenti dello stesso, precede questi e li supera per entità (v. variazioni percentuali, nella tabella I);

c) le esperienze di controllo dimostrano un aumento del Ca, ossia una variazione diretta in senso opposto di quella che si provoca con glicerofosfato; se ne può dedurre che la diminuzione del Ca, dopo iniezione di glicerofosfato di sodio al 25 %, sia in realtà ancora più notevole di quanto appaia da quelle esperienze, in cui — come nelle nostre e in quelle simili di altri AA. — vengono eseguiti vari prelevamenti di sangue. L'aumento del tasso di Ca nel sangue (Labbè e Fabrykant e altri) e nel siero (B. Levi della Vida) è del resto un fatto accertato, nell'uomo e nell'animale, quale effetto di veri salassi, con sottrazione di quantità di sangue moltissimo superiori a quelle comunemente prelevate in esperienze come le nostre. Anche in queste ultime, tuttavia, questo effetto del salasso si dimostra già sensibilmente presente e tale da costringere a tener conto della sovrapposizione, dopo che sia stato iniettato il glicerofosfato, di due fenomeni opposti, almeno nel caso che, come qui, essi vengano osservati entro gli stessi limiti di tempo;

d) la diminuzione di Ca serico, dimostrata, era a *priori* da ritenersi estremamente probabile, per quanto è noto sul comportamento del rapporto $\frac{Ca}{P}$ (Melli e Cammarella), poichè iniettando forti dosi di glicerofosfato sodico si viene ad aumentare sperimentalmente la fosforemia.

4) La diminuzione del Mg ci sembra abbastanza sicura, nonostante le riserve di ordine tecnico già fatte in proposito, perchè l'abbiamo riscontrata in tutte le esperienze, in misura di circa il 15 % del valore di riferimento (v. valori percentuali, nella tabella I), e perchè le esperienze di controllo hanno dimostrato un più o meno netto aumento di Mg, in accordo con quanto ha visto B. Levi della Vida (v. lavoro già citato).

5) La costanza dei valori dei Cloruri sia dopo iniezione di glicerofosfato, sia nelle esperienze di controllo, ci sembra un dato perfettamente coerente a quanto è noto sull'equilibrio elettrolitico del sangue in generale: sia iniettando glicerofosfato di sodio al 25 % sia eseguendo un piccolo salasso con prelevamenti ripetuti, noi turbiamo questo equilibrio; ora, si sa che il contenuto in NaCl, KCl, $CaCl_2$ del plasma (o del siero) « ha grande importanza per il suo equilibrio colloidale: ci deve essere una certa proporzione fra gli ioni Na, K, Ca, corrispondente alla concentrazione dei tre cloruri relativi nelle proporzioni circa di 100:2:2 (concentrazioni molari), perchè le funzioni organiche si esplichino normalmente » (Rondoni, *Biochimica*, pag. 465).

Quando introduciamo col glicerofosfato una forte carica di Na in circolo, è probabile che aumenti la concentrazione di NaCl; vedendo però che la quantità dei Cloruri totali non varia, ne possiamo dedurre che si riduca — parallelamente al tasso di Ca e di K — la concentrazione di $CaCl_2$ e di KCl.

Con questo meccanismo forse — fra gli altri possibili — il sangue, in una esperienza per la quale viene temporaneamente variata la sua composizione chimica normale, tende a mantener costante la concentrazione dei Cloruri, e quindi ad attenuare le conseguenze delle modificazioni elettrolitiche sulle sue proprietà fisico-chimiche (p. es. sulla pressione osmotica).

6) La diminuzione del K è, se pure meno notevole, paragonabile a quella del Ca; alcuni tratti delle curve da glicerofosfato sono sovrapponibili a quelle di controllo (v. fig. 1 e 3), e precisamente anche in queste abbiamo osservato delle variazioni negative rispetto al valore di riferimento; tuttavia che il salasso di per sè finisca, magari dopo oscillazioni, col far aumentare la concentrazione del K, sembra probabile dall'esame dell'ultimo tratto del grafico dell'esperienza 32 (fig. 3) ed evidente dalle ricerche di B. Levi della Vida. D'altra parte nelle ricerche di Perazzo vediamo che anche altre soluzioni alcaline, in questo caso NaCl al 20 %, abbassano transitoriamente la potassiemia.

È difficile dire, sulla scorta di esperienze non ancora abbastanza numerose, se, dopo iniezione di glicerofosfato, preceda la diminuzione del Ca o la diminuzione del K. Certo sembra, come era prevedibile dalla conoscenza delle comuni modificazioni sperimentali del rapporto $\frac{K}{Ca}$, che le variazioni del K avvengano nello stesso senso di quelle del Ca, ma con intensità minore.

In sintesi, possiamo così rappresentarci l'insieme delle modificazioni osservate, le quali hanno inizio in coincidenza con un probabile brusco aumento — per l'iniezione del sale alcalino — dell'alcalinità normale del sangue: la concentrazione dell'anione P aumenta, probabilmente per la rapida idrolisi del glicerofosfato; diminuisce invece la concentrazione dei cationi Ca, Mg, K. Tali modificazioni avvengono secondo un comportamento dei rapporti $\frac{Ca}{P}$ e $\frac{K}{Ca}$ non diverso da quello che è stato riscontrato in numerosissime altre condizioni sperimentali (v. tabella IV, che riporta i valori dei rapporti stessi per quelle delle nostre esperienze, in cui Ca e P — rispettivamente Ca e K — sono stati contemporaneamente determinati in un medesimo individuo).

TABELLA IV.

Modificazioni dei rapporti $\frac{Ca}{P}$ *e* $\frac{K}{Ca}$ *dopo iniezione endovenosa di glicerofosfato di sodio al 25 %*

N.	Protocollo n.	Quantità di glicerofosfato di Na al 25 % iniettata cc.	Prima della iniezione minuti 0′	Dopo l'iniezione, dopo minuti				
				30′	60′	90′	120′	150′
Rapporto $\frac{Ca}{P}$								
1	31	5	1.03	0.96	1.02	1.03	1.01	0.82
2	11	15	2.04	1.07	1.03	1.04	1.01	
3	21	20	1.01	1.04	1.04	1.00	1.03	1.02
Rapporto $\frac{K}{Ca}$								
4	71	5	1.07	1.03	1.05	1.07	1.04	1.04
5	81	10	2.01	2.03	2.01	1.05	2.01	1.08

Il rapporto $\frac{Ca}{P}$ diminuisce, in due esperienze su tre, subito dopo l'iniezione di glicerofosfato, diminuzione la quale, in accordo con le già citate osservazioni di Melli e Cammarella, si verifica — dato l'opposto comportamento quantitativo di Ca e P — in ragione sia dell'aumento di P, sia della diminuzione di Ca.

Il rapporto $\frac{K}{Ca}$ diminuisce o aumenta.

È superfluo rilevare che le oscillazioni, durante il tempo di osservazione, che abbiamo prima messo in evidenza per ognuno di questi tre elettroliti, si riflettono nelle variazioni dei loro rispettivi rapporti.

La complessa modificazione dell'equilibrio elettrolitico, osservata per effetto del glicerofosfato sodico al 25 %, ha, secondo il nostro modo di vedere, tre caratteristiche fondamentali:

1) di apparire come un adattamento da parte di alcuni fattori che concorrono alla regolazione della reazione attuale del sangue, e sopratutto che ne subiscono l'influenza, alla massiva introduzione di alcali;

2) di essere transitoria;

3) di manifestarsi — almeno per alcuni elettroliti — con un insieme di variazioni periodiche ad andamento più o meno smorzato.

Le prime due di queste caratteristiche inducono a ritenere improbabile, tanto più ricordando che abbiamo ottenuto effetti uguali sperimentando su individui sani e su artropazienti, che il glicerofosfato sodico al 25 % possa modificare l'intero metabolismo minerale, almeno in un organismo sano o in uno che sia leso nel sistema osteo-articolare ma normale in quanto a composizione chimica del sangue e ai meccanismi che la regolano.

Sarà utile ripetere le ricerche ora esposte in artropazienti cronici, i quali, come non tanto spesso capita di poter osservare, presentino un quadro emato-chimico alterato, in particolare con deviazioni patologiche — precedenti al trattamento con glicerofosfato sodico al 25 % — dell'equilibrio elettrolitico e dell'attività fosfatasica.

Naturalmente, il fenomeno preso in esame implica altre questioni, non ancora sottoposte ad esperimento, due delle quali hanno particolare interesse:

1) la possibilità che il glicerofosfato di sodio al 25 % abbia anche una azione complessa, nella sua qualità di composto organico — finchè esso non sia stato idrolizzato —, indipendentemente dall'apporto di P che esso rappresenta per il sangue;

2) la probabilità che le modificazioni dell'equilibrio elettrolitico siano accompagnate da quelle di altri componenti del sangue, in particolare delle sostanze che con gli elettroliti cooperano al mantenimento della sua normale reazione attuale: principalmente le proteine, nelle loro varie frazioni, e i gas; e infatti, tornando a quel semplice esperimento di modificazione dell'equilibrio elettrolitico che è il salasso, ricordiamo che le ricerche eseguite da Stefanutti nella nostra Clinica, quelle di Morawitz, di Pasteur Vallery-Radot e di altri, mettono in evidenza, nel salasso, variazioni di alcune caratteristiche chimiche (di sostanze non elettrolite) e fisico-chimiche del sangue e del siero, che in quella condizione sperimentale accompagnano le variazioni degli elettroliti.

Conclusioni.

1) Le forti dosi di glicerofosfato di sodio, per via endovenosa, producono un profondo turbamento dell'intero equilibrio elettrolitico del siero.

In particolare, elevano la concentrazione del P inorganico e abbassano la concentrazione di Ca, K e Mg, mentre lasciano inalterata la concentrazione dei Cloruri totali; sembrano inibire leggermente l'attività fosfatasica.

2) Tale modificazione dell'equilibrio elettrolitico è simile a quella che (come risulta da molte ricerche pubblicate nella letteratura in argomento) si verifica ogni qualvolta si ottiene sperimentalmente una deviazione della norma della reazione attuale del sangue, con brusco aumento della sua alcalinità.

3) Dopo iniezione di glicerofosfato di sodio al 25 %, i rapporti fra gli elettroliti si modificano appunto in modo da compensare, almeno in parte, l'eccesso di alcali.

4) Per il fatto stesso dell'entrata in azione di questo meccanismo di compenso, il glicerofosfato presumibilmente non provoca un perturbamento dell'intero metabolismo minerale, essendo la sua azione molto più superficiale.

5) La modificazione dell'equilibrio elettrolitico permane per un tempo relativamente breve, che ulteriori ricerche potranno esattamente fissare; in ogni modo certamente essa si protrae oltre la terza ora dall'iniezione; in una esperienza — eseguita a questo fine — l'abbiamo trovata ancora presente alla quinta ora dall'iniezione.

6) Alcuni elettroliti — Ca, K, P, forse anche Mg — e la fosfatasi presentano variazioni periodiche, ad andamento più o meno smorzato. È probabile che, ai valori precedenti all'azione del glicerofosfato di sodio al 25 %, essi ritornino rispettivamente attraverso successive variazioni periodiche di ordine progressivamente minore o al termine di una variazione unica (variazione periodica ad andamento smorzato).

7) L'entità e il tipo della modificazione sembrano proporzionali alla dose di glicerofosfato iniettata.

8) Per queste e per analoghe ricerche è indispensabile eseguire dei controlli con piccoli salassi ripetuti, poichè questi di per sè inducono una particolare modificazione, da noi sperimentalmente studiata, dell'equilibrio elettrolitico. È anche necessario prelevare di volta in volta una quantità il più possibile costante di sangue.

9) Nelle nostre esperienze — come dal confronto di queste con l'ampia casistica di Lucherini — l'azione del glicerofosfato sull'equilibrio elettrolitico e sulla fosfatasi del siero sembra uguale negli individui sani e negli artropazienti.

10) Sarà particolarmente interessante studiare l'azione del glicerofosfato in quegli artropazienti cronici, i quali presentino già un'alterazione patologica dell'equilibrio elettrolitico e della fosfatasi del siero; negli altri, il sangue reagisce come di norma all'introduzione di un eccesso di alcali. non in una maniera che sia specifica per il glicerofosfato.

***

Al dott. Mario Coppo, Assistente della Clinica, che mi consigliò queste ricerche e ne diresse quotidianamente l'esecuzione, esprimo tutta la mia riconoscenza.

RIASSUNTO.

Partendo dalla nozione, precedentemente dimostrata (Lucherini) che il glicerofosfato di sodio a forti dosi, sopratutto se iniettato per via endovenosa, provoca ipocalcemia e iperfosforemia, è stata sperimentalmente studiata l'azione di questo medicamento sull'intero equilibrio elettrolitico e sull'attività fosfatasica del siero, scegliendo come via di introduzione la endovenosa e trattando sia individui sani, sia ammalati di varie forme articolari croniche.

In un primo gruppo di ricerche, vengono studiate le variazioni quantitative di P, fosfatasi, Ca, Mg, Cloruri totali e K, dopo l'iniezione di glicerofosfato sodico al 25 % (in dosi variabili fra cc. 5 e cc. 20), eseguendo le determinazioni di mezz'ora in mezz'ora fino alla seconda o terza ora dall'iniezione.

Si osserva: aumento di P, diminuzione di Ca, Mg, K; nessuna variazione dei Cloruri totali; oscillazioni dell'attività fosfatasica, talora coerenti alle variazioni del P inorganico; diminuzione del rapporto $\frac{Ca}{P}$, ora diminuzione ora aumento del rapporto $\frac{K}{Ca}$.

Tali variazioni non sono riferibili a funzioni lineari; sembrano invece avere un andamento periodico: questo dato interessante viene discusso mediante l'analisi dei grafici costruiti in base ai risultati sperimentali e messo in rapporto con alcune esperienze — dirette a scopi diversi — di altri AA.

In un secondo gruppo di ricerche, vengono studiate le modificazioni dei medesimi elettroliti e della fosfatasi del siero, provocabili mediante i soli prelevamenti di sangue ripetuti, senza iniettare glicerofosfato; prove di controllo, delle quali si dimostra l'importanza in ricerche di questo genere. I risultati di tali esperienze di controllo permettono di valutare nel modo seguente quelli ottenuti iniettando glicerofosfato sodico al 25 %: l'aumento di P inorganico è in parte effetto dei prelevamenti di sangue ripetuti; oscillazioni dell'attività fosfatasica si possono avere anche per effetto di prelevamenti di sangue ripetuti; questi, mentre lasciano invariati i Cloruri totali, hanno su Ca e Mg, forse anche su K, un effetto contrario a quello del glicerofosfato, poichè tendono a farne aumentare la concentrazione nel siero; ciò avvalora maggiormente il reperto della diminuzione di Ca, Mg e K dopo iniezione di glicerofosfato di sodio al 25 %.

In un terzo gruppo di ricerche viene messo in evidenza che l'entità della modificazione dell'equilibrio elettrolitico è direttamente proporzionale alla dose di glicerofosfato di sodio al 25 % iniettata.

In complesso, lo studio abbastanza dettagliato delle modificazioni dell'equilibrio elettrolitico permette di rilevare come tali modificazioni siano analoghe a quelle che, ora per l'uno ora per l'altro degli elettroliti qui presi in esame, altri AA. hanno osservato in svariate condizioni sperimentali capaci di spostare la reazione attuale del sangue verso una maggiore alcalinità.

Questa considerazione e l'insieme dei presenti risultati sperimentali fanno pensare che — pur essendo possibile, ma ancora da dimostrarsi, un'azione complessa del glicerofosfato di sodio al 25 % in quanto composto organico — le descritte modificazioni elettrolitiche e fosfatasiche possano essere, non un effetto specifico del glicerofosfato sodico al 25 %, bensì riferibili alla sua qualità di soluzione fortemente alcalina e contenente una notevole quantità di fosforo: il che può spiegare l'aumento del P inorganico e la diminuzione di Ca, Mg, K; mentre l'invariabilità dei Cloruri totali potrebbe risultare da un aumento di NaCl compensato da una diminuzione di $CaCl_2$ e di KCl ed è in ogni modo una evenienza importante per il mantenimento, entro i limiti normali, di alcune costanti fisico-chimiche del siero (p. es. la pressione osmotica).

Le modificazioni dimostrate nel siero dopo iniezione di glicerofosfato

di sodio al 25 % sono transitorie, sono uguali negli individui sani e negli artropatici cronici qui presi in esame: sembra improbabile, dall'insieme delle ricerche eseguite e dalle considerazioni svolte sulle medesime, che il medicamento — almeno come qui sperimentato — possa modificare in modo sensibile il metabolismo minerale.

AUTORI CITATI.

ADLESBERG e PORGES. Klin. Wochenschrf., p. 2024, 1923.
BALDASSI. Bioch. e Ter. sper., 1936, fasc. V, pag. 169.
BINGER. Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1917, 10, 105.
BOYD, HINES e STEARNS. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1930, 27, 766.
BRAIN, KAY e MARSHALL. Biochem. Journ., 1928, 118, 143.
CACCURI. Rif. Med., 18, 648, 1937.
COPPO M. *Diagn. e tecn. di Lab.*, vol. 4, fasc. 6, 1933.
DE TONI e GRAF. Bioch. e Ter. sper., 1935, fasc. VII, p. 411.
EICHHOLTZ, ROBISON e BRULL, citati da RONDONI.
ELIAS e WEISS. Berl. Klin. Woch., p. 951, 1921.
GREENWALD. Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1918, 11, 281.
GYÖRGY e FREUDENBERG. Bioch. Zeit., v. 124, 1931.
HEYMANN. Zeischr. f. Kinderheilk., 1928, 46, 584.
KAY. Citato da PISA. Arch. Fisiop. e Clin. Ric., I, II, 1935.
KLEINER. Journ. of biol. chem., v. 59.
LABBÉ e FABRYKANT. Le phosphore, Masson, 1933.
LEVI M. Fisiol. e Med., fasc. 9, vol. VII, 1936; Lo Sperimentale, II, 99, 1937; Boll. Soc. Biol. Sper., 1937 (in stampa).
LEVI DELLA VIDA B. Boll. Soc. Biol. Sper., 1937 (in stampa).
LUCHERINI T. *Nuovo trattamento delle artropatie croniche mediante l'uso di alte dosi di glicerofosfato sodico.* Pozzi, 1937.
MARENZI e GERSCHMANN. C. R. Soc. Biol., 1935, III, 817; C. R. Soc. Biol. 1934, v. 117, p. 56; C. R. Soc. Biol., 1935, I, 488.
MARFORI. *Farmacologia.* Idelson, 1935.
MAROTTA, LAZZARINI e CALÒ. *I medicinali e il metodo Rinaldi per la cura delle artriti.* Ed. a cura del Ministero dell'Interno. Tip. Ed. Italia, 1937, Roma.
MELLI. Policl., Sez. Med., 1927.
MELLI e CAMMARELLA. Policl., Sez. Med., v. 41, fasc. 1, 1934.
MELLI. *Il metabolismo minerale in rapporto alla funzione paratiroidea.* Pozzi, 1935.
MORAWITZ. Citato da RONDONI.
PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC. HUGO, GAUTHIERS-VILLARD. C. R. Soc. Biol., 1935, v. I, p. 1185.
PERAZZO G. Fisiol. e Med., p. 627, v. V, fasc. 10, 1934.
PISA M. Arch. Fisiop. e Clin. Ric., vol. III, fasc. II, 1935.
ROHMER e WORINGER. C. R. Soc. Biol., 1923, 89, 575.
RONDONI. *Biochimica.* U.T.E.T., 1933.
SERONO. Rass. Clin. Ter. e Scienze Aff., II, 73, 1937.
STEFFANUTTI P. Policl. Sez. Med., fasc. 2, p. 57, 1934.
STERKIN. Bioch. Zeitschr., v. 174, 1926.
STÖHR. Zt. f. phys. Chem., 212, p. 85-98, 1932.
TRIPODI M. Fisiol. e Med., a. V, fasc. 9, p. 579, 1934.
WAREMBOURG. *Les hyperglycémies.* Masson, 1936.
WOLFF, RANGIER e BOURQUARD. C. R. Soc. Biol., p. 391, vol. II, 1936.

II.

Clinica Medica della R. Università di Roma
diretta dal prof. C. Frugoni.

Applicazione del tensiometro alla ricerca della lipasi del siero.

Mario Coppo, ass. incar. e Luigi Marfori, interno.

Quasi tutti gli AA. che si sono occupati della lipasi del siero, hanno usato il metodo stalagmometrico di Rona (1), che misura l'aumento della tensione superficiale σ di una sospensione di tributirrina, determinata dalla idrolisi lipasica delle molecole di tributirrina.

Il metodo comporta quindi tutti gli inconvenienti e soffre di tutte le deficienze proprie in generale del metodo stalagmometrico per la misura della σ, e che, fondamentalmente, sono:

A) *l'impossibilità di misurare separatamente la σ dinamica e la statica* o comunque di ottenere valori legati da un rapporto fisso al valore della σ dinamica o statica.

È noto che se si studia la σ di una soluzione qualunque, contenuta in un vetrino da orologio, misurandola di 10' in 10', si constata che il valore di σ diminuisce regolarmente e solo dopo due ore circa raggiunge un valore costante, di equilibrio. Questo fenomeno è dovuto all'adsorbimento alla superficie liquido-aria delle molecole capaci di diminuire l'energia totale del sistema, e cioè la tensione superficiale del liquido, conformemente alla legge di Gibbs. (Lecomte du Nouy) (2). Nello stalagmometro le molecole tensioattive si adsorbono su tutta la superficie limitante del liquido (liquido-aria, liquido-vetro) ed il valore di σ trovato sarà più o meno vicino al valore della σ statica o dinamica reale del liquido, secondo la velocità di deflusso delle gocce, che dipende anche dalla viscosità. Quindi i valori di σ ottenuti stalagmometricamente possono avere di volta in volta significato diverso, perchè di volta in volta più o meno vicini alla σ dinamica o alla statica. Per ottenere con lo stalagmometro valori assoluti, comparabili di σ bisogna ricorrere agli accorgimenti proposti da Kiesel (3).

B) *la ricerca della lipasi del siero col metodo stalagmometrico*, sopratutto, se vi si aggiunge la prova della atoxil-chinino sensibilità, *diviene estremamente lunga.*

La eccessiva quantità di tempo richiesta rende difficili ricerche sistematiche, e tenuto conto di quanto abbiamo detto in A), può modificare il significato delle cifre ottenute; Bullo e Poli (4) hanno proposto, per abbreviare i tempi, di tenere conto del peso, non del numero delle gocce, analogamente a quanto ha fatto Kiesel (3) per applicare il metodo stalagmometrico alla misura della σ delle urine. Questa modificazione del metodo di Rona ha certamente dei vantaggi pratici notevoli; non ovvia però agli altri inconvenienti del metodo stalagmometrico, segnalati qui in A) e C).

C) *il metodo stalagmometrico non consente, così come è generalmente applicato e descritto, di esprimere l'attività lipasica in unità di lipasi assolute*, donde l'impossibilità di confronti e di valutazioni quantitative.

La maggior parte degli AA. non indica il numero di gocce ottenute misurando con lo stalagmometro la σ dell'H_2O e in tali condizioni l'esprimere la lipasi con un numero di gocce è privo di significato. La mancanza del « numero di gocce d'acqua » e del dato « densità del liquido in esame » non consente di trasformare il numero delle gocce nella unità di σ nel sistema C.G.S., che è la DINA-Cm. Infatti la formula che consente questa trasformazione dei valori è la seguente:

$$x = \frac{n.\ d\ 73{,}2}{N}$$

in cui:

n = numero delle gocce di H_2O dato dallo stalagmometro
N = numero delle gocce del liquido in esame
d = densità del liquido in esame
73,7 = tensione superficiale dell'H_2O in dine-cm, a 18°
x = tensione superficiale del liquido in esame, in dine-cm, a 18°

La « Unità di lipasi » da molti AA. adottata [vedi la recente rivista di Stanganelli (5)] *corrisponde ad una diminuzione di 20 gocce in 60', senza altra specificazione delle caratteristiche dello stalagmometro* (e di questo esistono numerosi modelli [pipetta di Michaelis, di Duclaux, di Traube ecc.]) *è priva di qualsiasi valore assoluto e non consente confronti quantitativi.*

In complesso il dato stalagmometrico ha dunque un valore molto approssimativo e variabile da caso a caso, a meno di ricorrere ad accorgimenti, che tolgono al metodo ogni semplicità.

*
* *

L'unico apparecchio che consente la misura ultrarapida, esatta e sensibile della σ e consente la separata misura della σ dinamica e della statica e la loro espressione nel sistema C.G.S., è il Tensiometro.

Noi l'abbiamo appunto applicato alla ricerca e al dosaggio dell'attività lipasica del siero: i risultati ottenuti furono eccellenti. Essi costituiscono l'oggetto di questa nota.

*
* *

Il tensiometro di Lecomte du Noüy (6) è essenzialmente una bilancia di torsione, graduata in dine-cm. È sostanzialmente costituito da un filo metallico, teso, su cui è fissata una asticella, cui è appeso un anellino, disposto orizzontalmente. La torsione del filo sollecita l'asticella ad alzarsi, e con essa si alza l'anellino. Posto questo a contatto con un liquido, si misura lo sforzo necessario per staccarnelo. L'angolo di torsione del filo, che misura questo sforzo, si legge su un quadrante graduato in dine: tensione superficiale del liquido in dine.

Per la ricerca della lipasi nel siero, abbiamo operato come segue: abbiamo posto in una béuta: 1 cc. di siero fresco (24 ore al massimo dal prelevamento del sangue); più 1 cc. di soluzione tampone di fosfati a pH 7,6 (7); più 0,5 cc. di soluzione fisiologica o di atoxil 0,2 % o di chinino 0,2 % secondo i casi; più 25 cc. di soluzione satura fresca filtrata di tributirrina (5 gocce di tributirrina aggiunte a 500 cc. di H_2O; per 45' in agitatore meccanico). Il miscuglio viene tenuto in termostato a 37°; di 20' in 20' si prelevano dalla béuta 2 cc. di liquido, che vengono posti in un vetrino da orologio; misura della col tensiometro (dinamica). Se del caso, la misura può

essere ripetuta dopo due ore di assoluto riposo, sullo stesso campione contenuto nel vetrino da orologio (σ statica).

Ogni misura di σ richiede 30'' in media ed ha le caratteristiche di assoluta costanza nel significato delle cifre ottenute e di assoluta esattezza, cui accennammo sopra. Riferiamo per inciso che la formula riportata sopra permette di dimostrare che il tensiometro è circa 8 X più sensibile dello stalagmometro: infatti la variazione di una goccia corrisponde a una variazione di 0,8 dine, e l'apparecchio è sensibile ed esatto a ± 0,1 dina. Sono necessarie precauzioni particolari solo nella taratura preliminare dell'apparecchio, e nella pulitura dei vetrini da orologio; per tutto ciò rimandiamo al libro di tecnica di Lecomte du Noüy (6).

*
* *

Da queste nostre indagini è risultato che, in primo luogo, per misurare correttamente la attività lipasica del siero bisogna tenere conto delle variazioni della tensione superficiale dinamica e non della statica. Infatti, se si

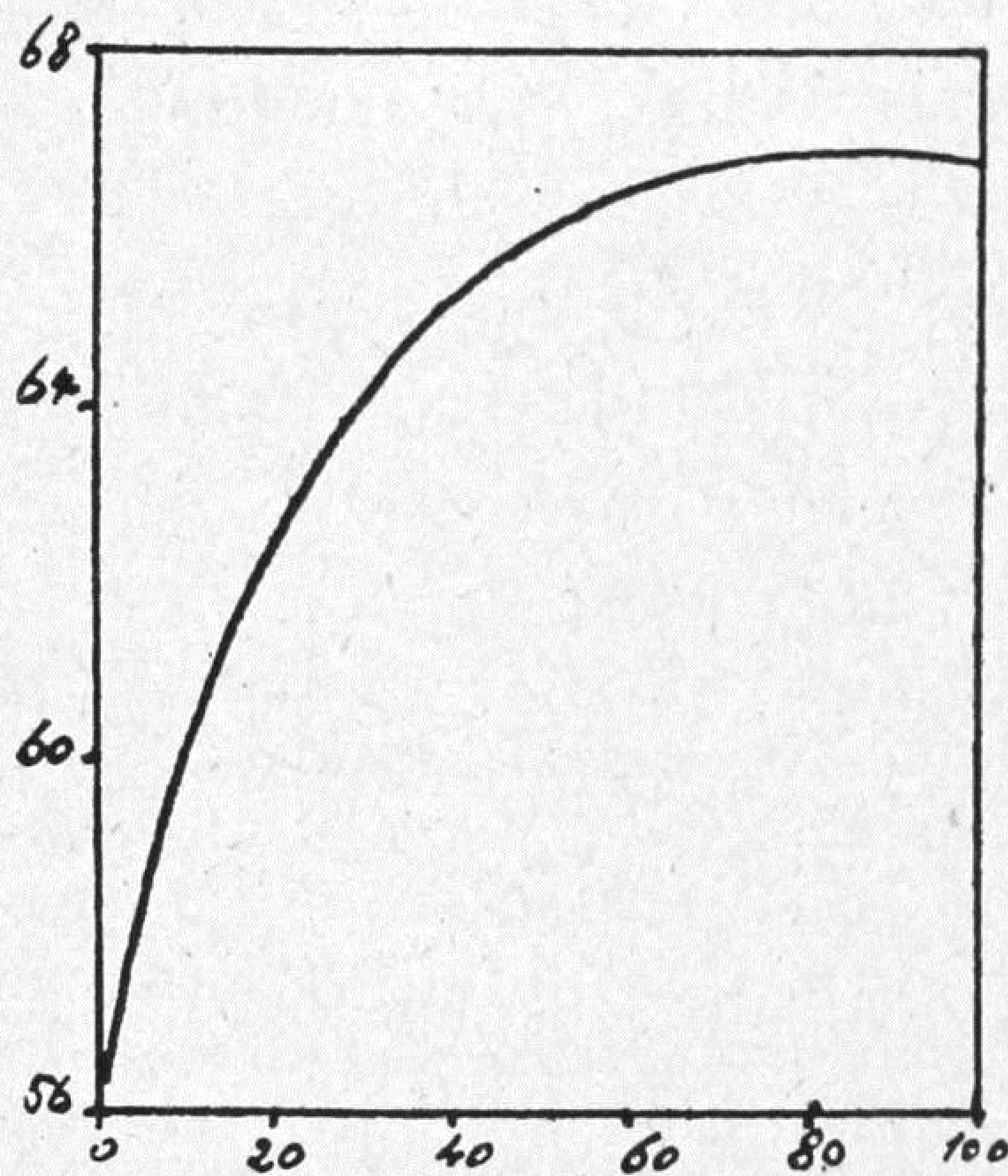


FIG. 1.
In ordinate la σ in dine.
In ascisse il tempo in minuti.
Curva tipica dell'attività lipasica del siero umano normale.

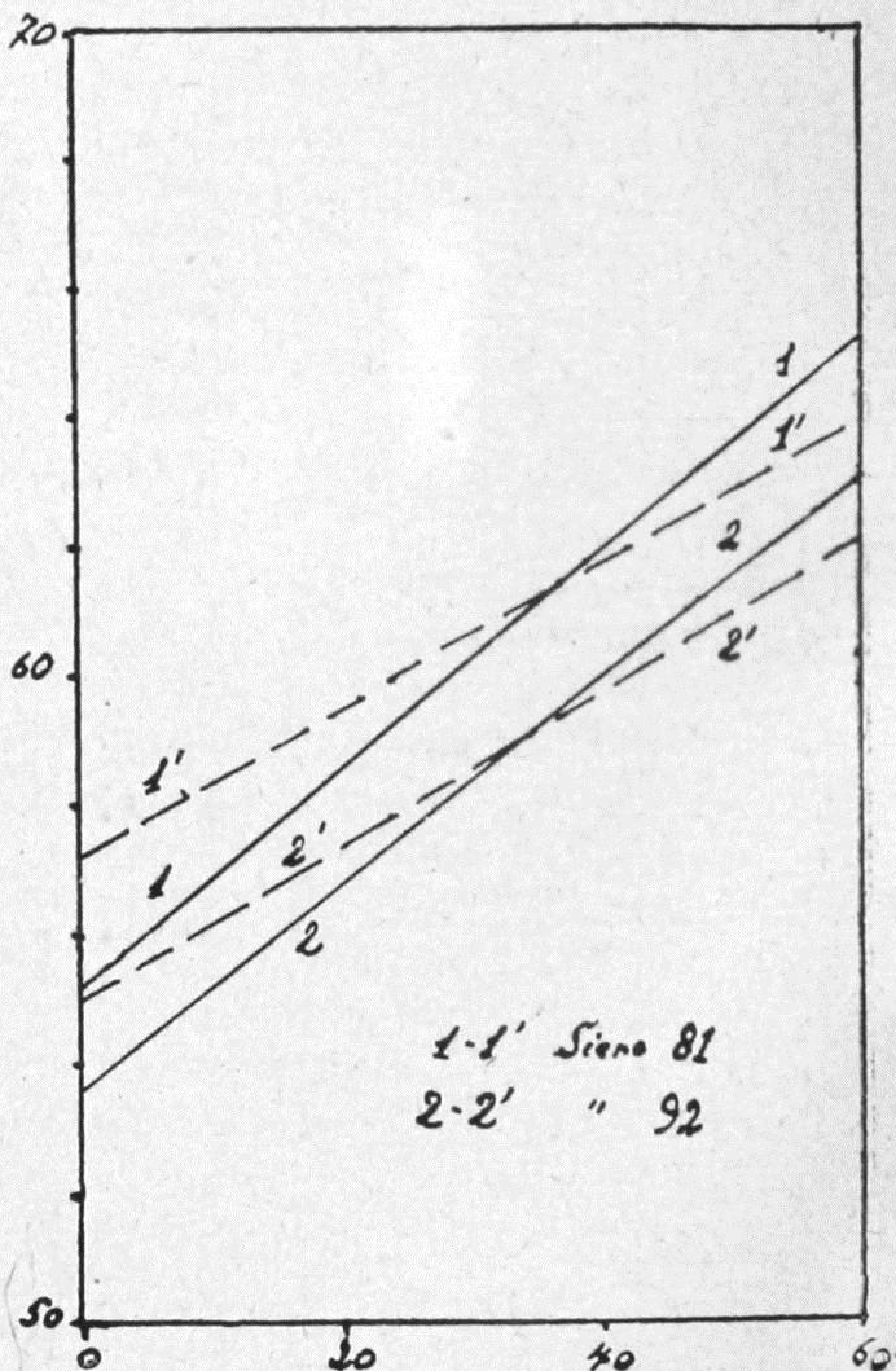


FIG. 2.
In ordinate la σ in dine.
In ascisse il tempo in minuti.
1 e 2 volume totale cc. 27.
1' e 2' volume totale cc. 35.

studiano le variazioni di σ in un campione del miscuglio siero-tampone-tributirrina in funzione del tempo, si osservano due fenomeni opposti:

1) la discesa di σ verso il valore di statica;
2) la salita di σ per effetto della idrolisi lipasica della tributirrina.

I valori trovati, apparentemente « σ statica », corrispondono ad una composizione dei due fenomeni 1° e 2°; non sono perciò interpretabili come espressione univoca dell'attività lipasica.

Appunto perchè consente di misurare la σ dinamica vera e non qualche cosa di intermedio tra σ dinamica e statica, come lo stalagmometro, il tensiometro rivela l'attività lipasica del siero, con un'evidenza sconosciuta al metodo stalagmometrico (vedi fig. 1).

La curva sale molto regolarmente e consente un'analisi matematica, che porterà qualche luce sulle leggi che regolano la velocità d'azione della lipasi del siero.

***

Volendo accedere a misure quantitative della lipasi, quale il metodo tensiometrico consente, abbiamo studiato l'importanza, oltre che del rapporto quantitativo fermento/substrato (siero-tributirrina) di intuitivo interesse, an-

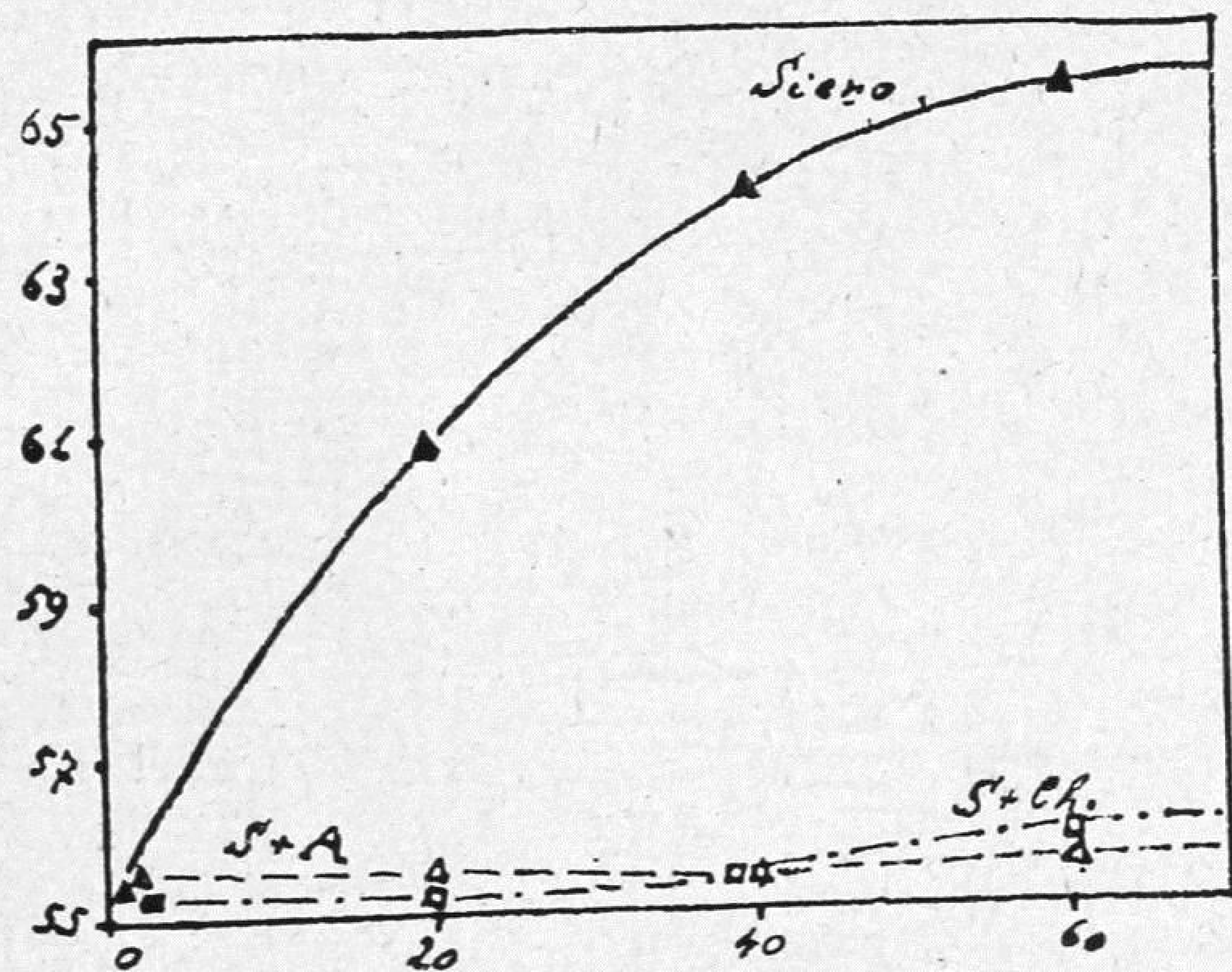


Fig. 3.

In ordinate la σ in dine - In ascisse il tempo in minuti.
S A = siero più atoxil.
S Ch = siero più chinino.
Atoxillchininosensibilità della lipasi del siero umano normale.

che del rapporto volume del siero/volume totale del miscuglio (siero-tampone-tributirrina) ed abbiamo constatato che esso è di fondamentale importanza.

Infatti, come risulta dalla fig. 2, a parità di quantità assolute, quanto maggiore è il volume totale, tanto minore è l'attività lipasica del siero, per diluizione del fermento; fenomeno questo prevedibile, ma che abbiamo riferito perchè, nel proporre le varie unità di lipasi, non sembra che in generale se sia tenuto il giusto conto.

La tecnica tensiometrica consentendo di esprimere in unità assolute la σ nel sistema C.G.S., permette di creare una unità assoluta di lipasi.

Noi ne proponiamo la seguente definizione:

Unità di lipasi: la quantità di lipasi capace di fare aumentare di 2 dine-cm. dopo un'ora di permanenza in termostato a 37°, la σ di un miscuglio di: 1 cc. siero + 1 cc. tampone + 0,5 cc. di eventuale tossico del fermento o di soluzione fisiologica + 25 cc. tributirrina (volume totale costante 27,5 cc.).

Questa definizione serve anche per misure fatte con lo stalagmometro,

dopo trasformato il numero delle gocce in dine-cm secondo la formula data sopra, purchè si raccolgono correttamente tutti i valori che vi entrano.

Questa unità ha significato assoluto e, come vedremo, è di tale grandezza, relativamente al potere lipasico normale del siero, che ne può chiaramente misurare le variazioni in più e in meno.

***

In 25 soggetti normali abbiamo trovato costantemente valori di lipasi oscillanti fra 4,5 e 5 unità (9-10 dine) secondo la definizione di unità da noi proposta. Questa lipasi del siero è atoxil-chinino sensibile (fig. 3).

Fatte le necessarie trasformazioni numeriche, queste cifre si accordano perfettamente con quelle ottenute dagli altri AA., per quanto l'imprecisione delle condizioni sperimentali volta per volta seguite lo consente, ed espresse in mal definite unità, spesso personali.

***

In conclusione: l'applicazione del tensiometro alla ricerca della lipasi del siero:

1) consente di ottenere, nelle misure di una rapidità di esecuzione, una sensibilità e una esattezza sconosciute al metodo stalagmometrico;

2) è cónsone alle moderne dottrine sugli equilibri di superficie nelle soluzioni colloidali, che rendono teoricamente poco accettabile il metodo stalagmometrico;

3) permette di esprimere l'aumento di σ dovuto alla attività lipasica in unità assolute nel sistema C.G.S., donde la possibilità di proporre una nuova unità di lipasi, che ha valore assoluto e significato universalmente costante;

4) con questa tecnica il siero umano normale mostra di possedere una attività lipasica atoxil-chinino sensibile, valutata in 4,5-5U. di lipasi e molto costante, da soggetto a soggetto.

***

L'importanza clinica del dosaggio delle varie lipasi del siero [sierolipasi, lipasi pancreatica patologicamente presente nel siero (Melli e Lorenzi) (8)]; epatolipasi (Fiessinger e Gaidos) (9) ci fa presumere che questo metodo, estremamente rapido e facile, potrà avere numerose ed interessanti applicazioni.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno applicato il tensiometro di Lecomte du Noüy alla ricerca della sierolipasi, con risultato eccellente. Il metodo acquista esattezza, sensibilità e rapidità sconosciute al metodo stalagmometrico. Misurando così la tens. superf. in unità assolute nel sistema C.G.S. (dine-cm), è possibile proporre una *unità* di lipasi che ha valore assoluto, esattamente definito. Il siero umano normale possiede una attività lipasica atoxil-chinino sensibile, valutata in 4,5-5 unità, secondo la definizione di « unità di lipasi » proposta dagli AA.

AUTORI CITATI.

1) Rona P. e Michaelis L. *Praktikum der physikalischen Chemie*, Berlin, Ed. Springer, 1930, pag. 77.
2) Lecomte du Noüy P. *Equilibres superficiels des solutions colloïdales*. Parigi, Ed. Masson, 1929, pag. 12.
3) Kiesel K. Bioch. Zeitschr., 194, (1924), 399, 415, 430
4) Bullo E. e Boili E. Diagn. e Tecnica di Lab., 7, (1936), 1.
5) Stanganelli P. Policlinico, Sez. Pratica, 44, (1937), 110.
6) Lecomte du Noüy P. *Méthodes physyques en biologie et en médecine*. Parigi, Baillière, 1933, pag. 74. L'apparecchio si trova presso Rastelli, Roma.
7) Vedi in Rona e Michaelis, loco citato.
8) Melli G. e Lorenzi P. Minerva Med., 21, (1930), n. 37.
9) Fiessinger N. e Gaidos A. Annales de Médecine, 38, (1935), 405.

III.

Scuola d'Applicazione di Sanità Militare.
Direttore: Colonnello medico prof. Giordano Giuseppe.

Laboratorio di Medicina Legale.
Direttore: Maggiore medico D'Alessandro dott. Raffaele.

Milza e resistenza leucocitaria

Maggiore medico dott. Raffaele D'Alessandro.

In ogni tempo, dall'antichità fino ad oggi, ricerche numerose ed accurate con modalità tecniche diverse sono state portate sulla milza e sugli organi con essa in correlazione, o almeno come tali ritenuti, allo scopo di indagarne le funzioni. Risultati contraddittori o negativi sono stati dai ricercatori più esperti ottenuti, onde le deduzioni degli uni sono state decisamente da quelle degli altri negate e ne è risultato in tutti un senso di diffidenza e talora anche di scoraggiamento dopo il lavoro compiuto.

Gli antichi erano convinti della superfluità della milza e pare che l'estirpassero ai corridori. Democrito giudicò la milza un errore della natura, la quale secondo Erasistrato non aveva creato niente di superfluo all'infuori della milza, e ciò fu affermato anche da Plinio ed autori posteriori, i quali tutti ritennero senza conseguenze nocive per il soggetto la sua asportazione: essa forse non aveva altro scopo che riempire uno spazio vuoto nell'addome. Paracelso va ancora oltre ed afferma che « la milza desta rigidità, febbre, putrefazione; si vive perciò meglio senza milza che con la stessa, se essa può soltanto danneggiarci. Sarebbe meglio perciò estirparla ».

Tali conclusioni invero ci lasciano perplessi qualora consideriamo la presenza della milza in tutti i vertebrati, eccetto l'anfiosso ed alcuni pesci inferiori, la sua grandezza, il suo ricco contenuto in sangue, elementi che ci portano piuttosto a pensare che quell'ipotesi così avventurose indicavano solo le difficoltà, che l'indagine clinica e sperimentale incontrava nell'esplorazione funzionale dell'organo.

D'altra parte, giustamente ha affermato F. Kraus, non è mancato alla milza il suo secolo di celebrità, e le sono state riconosciute funzioni impor-

tanti nel mantenimento dell'equilibrio organico, nella formazione di alcuni acidi necessari alla digestione, nella formazione di un elemento, non ben precisato, essenziale alla bile. È stato anche affermato che negli animali smilzati si osserva aumentata voracità, esaltato istinto sessuale, poliuria, e merita di essere messa in rilievo l'indicazione della milza come ghiandola sanguigna.

Negazioni ed affermazioni queste, fin verso la metà del secolo XIX, più intuite che dimostrate, onde le nostre conoscenze in tale periodo possono ben riassumersi nelle parole con cui Bois Reymond terminava il capitolo sulla milza: « per quanto noi sappiamo sulla milza, su essa non sappiamo niente ».

La ricerca istologica su milze patologiche, la splenectomia nell'uomo diventata sempre più frequente, le progredite conoscenze nostre ematologiche, le indagini sperimentali numerose e perfezionate nella tecnica hanno permesso di raccogliere elementi molto preziosi, che cominciano a chiarire l'oscurità sull'importanza funzionale della milza.

Tuttavia vale forse anche oggi quanto affermò Ecker nel 1853: « difficilmente un altro organo fu così ripetutamente esaminato nella sua struttura, nessuno fu fatto oggetto di esperimenti più numerosi, nessuno infine fu pensato con più teorie come la milza, eppure nessuno più di essa presenta tante lacune da colmare. Quando anche in tempo recentissimo qualche luce sia penetrata in questa oscurità, è tuttavia una luce scarsa ».

Dopo più di 80 anni si può dire sciolto l'enigma della milza?

Possiamo rispondere di no.

Un nostro clinico illustre, il compianto prof. Micheli, appassionato e profondo studioso dell'argomento, nella relazione sulle « Splenomegalie emolitiche » al 35° Congresso della Società italiana di Medicina interna nel 1929 diceva: «... le funzioni ancora misteriose della milza ».

« È lungi da me l'idea di addentrarmi in questi problemi, tuttora profondamente controversi ».

Ricerche intanto numerose sull'uomo splenopatico e splenectomizzato, ricerche sperimentali sono state ovunque accuratamente e sistematicamente condotte, anche se con metodi ed indirizzi diversi, allo scopo da chiarire alcuni aspetti dell'enigma funzionale della milza, ed anzitutto stabilire la posizione di essa in rapporto agli organi emopoietici ed alla crasi sanguigna. Contributi notevoli vi hanno portato ricercatori italiani.

E se per quanto riguarda la serie rossa del sangue dei risultati, se non definitivi, certamente importanti sono stati conseguiti e tali da permettere di avere degli orientamenti, non molto progredite invece sono, nonostante numerose ricerche, le nostre conoscenze riguardanti i rapporti tra la milza e la serie bianca, e precisamente l'importanza di essa rispetto alla leucopoiesi ed ai diversi elementi leucocitari, alle modificazioni ed alterazioni che nella splenopatia e nella splenectomia si determinano in essi e su quali in modo prevalente, al determinismo patogenetico, onde addivenire, se possibile, ad una concezione generale. La quale, oltre che importanza d'indole biologica pura, può anche valere ad interpretare fenomeni tuttora oscuri nel campo nosografico.

Invero per gli elementi della serie rossa del sangue, non ostante qualche voce discordante (Lauda) è generalmente ammesso che per uno stato d'ipersplenia si ha abbassamento della resistenza eritrocitaria ed eritrolisi e che per uno stato di displenia, di ipo- o asplenia si ha turbamento nella fun-

zione midollare eritropoietica, onde immissione in circolo di eritrociti immaturi, non snucleati (normoblasti, reticolociti, eritrociti con corpi di Jolli, ecc.).

Poco finora è stato accertato circa le alterazioni dei leucociti nelle stesse condizioni.

Senza volere affrontare la questione, per la sua complessità, integralmente abbiamo condotte ricerche sperimentali, per poi passare ad osservazioni cliniche, allo scopo di stabilire se rapporti vi sono tra milza e resistenza leucocitaria ed eventualmente precisarne la natura.

Il problema, a prescindere dalla sua importanza biologica pura, ne ha una pratica cospicua. Nelle malattie da infezione la milza è di solito interessata, come dal suo ingrandimento, talora precoce e di grado notevole, rilevasi; ancora, è nota l'importanza dei leucociti come elementi di lotta e di difesa dell'organismo contro le malattie stesse: ricercare e, se possibile, precisare quindi rapporti tra funzione splenica e resistenza leucocitaria ci sembra argomento non poco importante, anzi della massima considerazione da parte del biologo puro e più del patologo, onde prospettare e lumeggiare questioni fisiopatologiche ed indicare eventuali conseguenti orientamenti terapeutici.

*
* *

Per inquadrare l'argomento nei suoi giusti limiti e nel suo più preciso significato è necessario, anche se succintamente, ricordare l'importanza della milza, in condizioni normali e patologiche, in rapporto alla leucopoiesi, quali sono le condizioni che in questa si vengono a creare con la splenectomia, infine che dobbiamo intendere per resistenza leucocitaria e qual'è la tecnica per la sua determinazione.

Per i rapporti tra milza e globuli bianchi è anzitutto da considerare la funzione leucopoietica all'organo attribuita.

È nozione generalmente accettata che nel periodo embrionale epatosplenico la milza ha funzione emopoietica comprendente l'eritropoiesi, la mielopoiesi e la linfopoiesi. Le prime due, dovute alla polpa rossa, con la nascita sono assicurate dal midollo osseo, persisterebbe invece la linfopoiesi da parte dei follicoli di Malpighi. Ancora, da parte della polpa rossa, sezione notevole del sistema reticolo-endoteliale o reticolo-istiocitario, sarebbero prodotti leucociti mononucleati: i monociti. I quali però rivestono particolari caratteri (tipo più o meno nettamente endoteliale, proprietà cromofilo-fagocitaria) corrispondenti agli elementi del reticolo e dell'endotelio dei seni (istiociti di Aschoff, emoistioblasti di Ferrata, splenociti secondo altri). Accanto a questi vi sono altri monociti nel sangue, che sono di origine midollare e quindi nessun rapporto di derivazione essi hanno col sistema reticolo-endoteliale e conseguentemente con la milza.

Se normalmente nell'adulto l'attività eritro-mielopoietica della milza è spenta, essa può risvegliarsi, come la patologia umana e l'esperimento frequentemente dimostrano, per reazione e trasformazione mieloide dell'organo, indicante evoluzione con orientamento eritro-mielopoietico degli emoistioblasti.

In rapporto alle osservazioni cliniche e sperimentali qui si parla di fenomeno di compenso, ma impropriamente, sia perchè non si spiega così la genesi di un fatto organico, sia perchè l'attività di tali focolai mieloidi

risulta qualitativamente e quantitativamente atipica con produzione di eritrociti e leucociti immaturi od anormali e pertanto insufficiente a mantenere nella norma la crasi sanguigna. Più giustamente con Binet si deve parlare di risveglio di « un fattore emopoietico di riserva » sotto l'azione di momenti morbosi a carico dei tessuti sanguigni.

A prescindere però da quanto è fisiopatologia splenica e riportandoci nel campo della fisiologia normale, in rapporto alla leucopoiesi resta acquisito che la milza produce linfociti e grossi mononucleari di origine istiocitaria. Difatti le ricerche di Köllicher, Bizzozero, Salvioli, Pappenheim ed altri hanno dimostrato nel sangue della vena splenica una maggior ricchezza di linfociti e grossi mononucleari. Anche le indagini non più recenti di Hirschfeld su milze patologiche (m. di Banti, cirrosi epatica, anemia di Biermer) hanno condotto agli stessi risultati.

Esperimenti allo scopo di cimentare la capacità funzionale della milza sulla base della proprietà di essa a produrre linfociti furono fatti da Frey e Lury. Iniezioni di adrenalina in uomini ed animali sani portarono a linfocitosi, che mancò in animali smilzati, ed il fenomeno fu interpretato richiamandosi alla ben nota splenocontrazione adrenalinica, anzi si volle ciò fare assurgere a specifico reattivo dell'apparato follicolare splenico. Kreuter d'altra parte in soggetto splenectomizzato dopo iniezione d'adrenalina ebbe reazione linfocitaria come in soggetti normali. Eccezione questa, che potrebbe anche in patologia non impugnare la regola, ma che va tenuta presente, onde evitare troppo semplicistiche deduzioni, specie nel campo tuttora oscuro e controverso delle funzioni spleniche.

D'altra parte l'aumento dei leucociti in genere, sotto lo stimolo adrenalinico, nella vena splenica interessa anche i granulociti e la constatazione fatta dello stesso fenomeno in splenectomizzati ha portato ad ammettere una risposta diretta del midollo osseo sotto l'azione dello stimolo, una leucocitosi da irritazione secondo Naegeli. Si tratterebbe di mutamenti nella distribuzione dei globuli bianchi circolanti con reazione di contrasto tra circolo profondo e superficiale, onde leucocitosi episodiche periferiche.

Se anche attraverso le riserve di ricerche recenti, anzi recentissime (Lauda, Pende) un'azione eritrolitica o di preparazione all'eritrolisi è alla milza generalmente riconosciuta, non così un'azione leucolitica, come funzione attiva, propria dell'organo. Secondo alcuni se negli elementi della milza è dato osservare leucociti in fase regressiva o comunque alterati, ciò può riferirsi a semplice accumolo di cellule morte o a richiamo di natura infiammatoria. È stato però affermato anche il contrario, basandosi sull'aumento dei leucociti dopo la splenectomia. I leucociti polinucleari o granulociti sarebbero perciò distrutti dagli splenociti, e se talvolta la cifra dei globuli bianchi è più elevata nel sangue della vena splenica, gli è che la leucolisi è compensata dalla maggiore attività leucopoietica dei centri germinativi della polpa bianca e del tessuto reticolo-endoteliale.

Ancora, i globuli bianchi in via di degenerazione o degenerati sono numerosi nella polpa splenica, onde si deve pensare che un'importante leucolisi debba in essa avvenire.

D'altronde nello stesso senso depongono la leucocitosi neutrofila dopo la splenectomia, indicante una particolare attività ed orientamento del midollo osseo (Rosenow), e la monocitosi.

In conclusione rapporti tra milza ed attività leucopoietica midollare, per

quanto non conosciuti nella loro natura (forse neuro-ormonica) e non sempre precisabili nelle loro modalità, sono da ammettere. Di essi la patologia umana ci dà un esempio nell'anemia splenica, in cui alla leucopenia neutrofila succede dopo la splenectomia granulocitosi neutrofila, talora di grado elevato, e che con elementi immaturi, mielociti, ecc., e con l'aumento degli eritrociti (con forme anche immature) e delle piastrine costituisce la crisi sanguigna da splenectomia. Tra opposte concezioni quindi più aderente alla complessità dei fatti clinici e sperimentali appare quella di Ponticaccia, secondo cui la milza esercita funzione di stabilità e di regolazione sull'attività midollare.

Altro concetto da chiarire è quello di resistenza leucocitaria, per cui deve intendersi la durata della sopravvivenza dei leucociti messi in ambiente sperimentale sfavorevole.

Qui occorre precisare gli elementi che indicano la vitalità dei leucociti. I numerosi autori, che di essa si sono occupati, hanno avuto di mira chi un'attività e chi un'altra del leucocita. In un modo più comprensivo possiamo considerare in primo luogo i movimenti ameboidi della cellula e talora modificazioni fugaci ed irregolari del suo corpo, per cui esso diviene allungato, angoloso, in dipendenza di squilibri osmotici tra l'interno del leucocita e l'ambiente. Si possono avere anche veri movimenti di translazione. Una stretta relazione deve osservarsi tra i movimenti protoplasmatici e quelli nucleari. Tale motilità costituisce la manifestazione più tipica della vita dei leucociti (leucociti mobili) ed ha grande importanza.

Schilling ed Ulhmann hanno considerato come manifestazione vitale dei leucociti un movimento vorticoso di granuli finissimi nell'interno di essi. E però da osservare che tale fenomeno già indica un danno cellulare e quindi una diminuzione della sua vitalità (leucociti poco mobili).

Segni di morte dei leucociti sono la immobilità e la forma regolarmente rotonda (leucociti immobili).

Volendo seguire le diverse tappe del processo osserviamo prima la scomparsa dei movimenti ameboidi, onde il leucocita assume forma rotonda, mentre nell'interno i granuli presentano un movimento vorticoso, poi questo si attenua ed infine cessa del tutto. Allora le granulazioni, immobili, appaiono più grosse, come pulviscolo di carbone. In tale stadio i leucociti sono da considerare morti. In una fase successiva si osservano nella cellula vacuoli, per cui essa si riduce ad un ammasso di granulazioni, che a loro volta si disperdono.

Osservazioni su strisci colorati fatti nelle diverse fasi da Achard e Feuillé, Mari ed altri hanno, in linea di massima, confermato questi criteri circa la vitalità dei leucociti.

Per la determinazione della resistenza leucocitaria abbiamo seguita la tecnica della d.ssa Forti, della Scuola di Baglioni, con qualche modifica nei dettagli da parte di Serra, che ha portato alla conoscenza della resistenza leucocitaria importanti contributi.

Procedimento: cc. 0,5 di sangue, prelevato dalla vena marginale dell'orecchio del coniglio, si porta in una provetta contenente cc. 5 di una soluzione al 2 % di cloruro di sodio ed al 0,5 % di citrato di sodio (questo si aggiunge per impedire processi di agglutinazione dei globuli rossi e bianchi, che possono determinare elevata mortalità, Colbi). Si agita leggermente per favorire la sospensione. In tali operazioni, per ovvie ragioni, occorre accurata

asepsi: disinfezione della regione, sterilizzazione della soluzione e delle vetrerie occorrenti. Si lascia la provetta per un'ora alla temperatura del laboratorio, indi, previa centrifugazione, si mette in termostato a 37°, ove è mantenuta per tutta la durata dell'osservazione. Un primo esame si fa dopo 10 m' di permanenza in termostato (quindi più di un'ora dopo il prelevamento del sangue), un secondo dopo 4 ore, un terzo dopo 7 ore.

Per l'esame microscopico si adopera un vetrino per goccia pendente, obbiettivo ad immersione, oculare 8 C. Illuminazione con adatta lampada. Per mantenere durante l'osservazione microscopica il materiale a temperatura costante (37°) abbiamo adoperato il tavolino riscaldato elettrico autoregolato Hellige. I leucociti, in base alle considerazioni sopra riportate sulla vitalità di essi, sono stati distinti in mobili (M.), poco mobili (P. M.), immobili (I.).

*
* *

Volendo in questo lavoro, come si è detto, stabilire se rapporti tra milza e vitalità e resistenza leucocitaria esistono ed eventualmente precisarne la natura, abbiamo condotte ricerche sperimentali su conigli, riservando ad un secondo tempo le indagini cliniche. Le ricerche sono state portate su 10 animali, di peso oscillante tra un minimo di Kg. 2 ed un massimo di Kg. 3,300, in ottime condizioni di nutrizione e durante l'esperimento ben nutriti con verdura fresca e tenuti in ambiente adatto.

Dopo aver determinato il numero dei leucociti e la resistenza leucocitaria, si praticava la splenectomia secondo la tecnica consigliata da Ponticaccia, la quale ci ha dato sempre ottimi risultati, è eseguibile in pochi minuti e senza perdita di sangue, quindi dal punto di vista del trauma operatorio si può ritenere un intervento innocuo quando chi l'esegue ne ha la pratica necessaria.

Nei primi 5 conigli per la durata di 3 mesi circa è stata fatta la determinazione del numero dei leucociti e della resistenza leucocitaria, nei primi giorni dopo l'operazione quotidianamente, in prosieguo gradualmente distanziata fino a diventare settimanale. In qualche caso l'intervallo verso la fine dell'esperimento è stato anche maggiore. Nei protocolli A, che seguono, i risultati per ovvie ragioni tipografiche sono riportati a più lunghi intervalli e precisamente in riferimento ai reperti sperimentali più significativi, e questa osservazione vale anche le ricerche condotte sugli altri 5 conigli.

PROTOCOLLI A

CONIGLIO 1.

19-XI-1936 . . . . Peso Kg. 2,340
Leucociti 6.100
Resistenza leucocitaria (R.L.)

R.L.	M	P.M.	I.
dopo 1 h	53	38	9
» 4 h.	32	45	23
» 7 h.	9	30	61

20-XI-1936 . . . . Splenectomia

21-XI-1936 . . . . Peso Kg. 2.050
Leucociti 9.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	62	31	7
» 4 h.	42	37	21
» 7 h.	29	33	38

27-XI-1936 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 9.700

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	57	38	5
» 4 h.	48	35	17
» 7 h.	31	34	35

9-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.300
Leucociti 13.660

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	56	39	5
» 4 h.	47	42	11
» 7 h.	25	43	32

22-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 8.900

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	63	31	6
» 4 h.	47	38	15
» 7 h.	28	31	41

9-I-1937 . . . . Peso Kg. 2.350
Leucociti 9.100

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	54	39	13
» 4 h.	41	40	19
» 7 h.	19	33	48

21-I-1937 . . . . Peso Kg. 2.500
Leucociti 9.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	51	37	12
» 4 h.	38	41	21
» 7 h.	15	33	52

20-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.330
Leucociti 8.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	48	42	10
» 4 h.	22	48	30
» 7 h.	9	37	54

20-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.400
Leucociti 8.500

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	51	39	10
» 4 h.	27	47	26
» 7 h	10	31	59

Coniglio 2.

24-XI-1936 . . . . Peso Kg. 2.250
Leucociti 12.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	51	39	10
» 4 h.	30	48	22
» 7 h.	12	43	45

25-XI-1936 . . . . Splenectomia

26-XI-1936 . . . . Peso Kg. 2.160
Leucociti 14.900

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	62	38	—
» 4 h.	48	39	13
» 7 h.	35	38	27

1-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.300
Leucociti 17.000

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	66	31	3
» 4 h.	45	40	15
» 7 h.	31	36	33

10-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 10.540

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	61	37	2
» 4 h.	40	39	21
» 7 h.	24	35	41

29-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2
Leucociti 9.000

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	57	38	5
» 4 h.	41	40	19
» 7 h.	28	32	40

18-I-1937 . . . . Peso Kg. 2.100
Leucociti 7.800

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	52	41	7
» 4 h.	38	35	27
» 7 h.	17	32	51

13-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 9.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	44	41	15
» 4 h	31	40	29
» 7 h.	14	33	53

Coniglio 3.

Peso Kg. 2.050
Si comporta come il coniglio n. 2.

Coniglio 4.

16-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.500
Leucociti 8.000

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	49	46	5
» 4 h.	40	39	21
» 7 h	17	30	53

17-XII-1936 . . . . Splenectomia
18-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.320
Leucociti 9.800

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	62	37	1
» 4 h.	49	36	15
» 7 h.	33	41	26

26-XII-1936 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 13.100

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	65	32	3
» 4 h.	45	43	12
» 7 h.	31	45	24

9-I-1937 . . . . Peso Kg. 2.300
Leucociti 16.000

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	59	37	4
» 4 h.	41	36	23
» 7 h.	34	40	26

23-I-1937 . . . . Peso Kg. 2.250
Leucociti 11.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	60	34	6
» 4 h.	47	39	14
» 7 h.	26	40	34

20-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.370
Leucociti 10.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	43	50	7
» 4 h.	29	45	26
» 7 h.	12	32	56

31-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.500
Leucociti 9.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h	28	53	19
» 4 h.	17	36	47
» 7 h.	9	32	59

Coniglio 5.

Peso Kg. 2.100
Si comporta come il coniglio n. 4.

In altri 5 conigli, dopo aver stabilito il numero dei leucociti, la resistenza leucocitaria e praticata la splenectomia, veniva iniettato quotidianamente un estratto splenico, e precisamente l'endosplenina dell'I.S.M., in dose oscillante tra 2 e 3 cc. secondo la taglia dell'animale e il decorso dell'esperimento. Talvolta è stata temporaneamente sospesa la somministrazione dell'endosplenina allo scopo di osservare in questa nuova condizione sperimentale il comportamento del numero dei leucociti e della resistenza leucocitaria.

PROTOCOLLI B

Coniglio 6.

11-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.200
Leucociti 7.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	52	41	7
» 4 h.	30	53	17
» 7 h.	16	46	38

12-II-1937 . . . . Splenectomia
Iniezione sottocutanea cc. 2 endosplenina (che viene continuata quotidianamente).

14-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.100
Leucociti 6.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	41	50	9
» 4 h.	27	48	25
» 7 h.	15	49	36

22-II-1937 . . . . Peso Kg. 2.250
Leucociti 6.100

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	21	63	16
» 4 h.	14	61	25
» 7 h	5	39	56

4-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.150
Leucociti 7.800

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	29	51	20
» 4 h.	22	47	31
» 7 h.	9	26	65

31-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.550
Leucociti 7.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	31	47	22
» 4 h.	23	38	39
» 7 h	7	29	64

19-V-1937 . . . . Peso Kg. 2.400
Leucociti 5.100

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	21	47	32
» 4 h.	12	23	65
» 7 h.	—	19	81

Si sospende l'endosplenina.

31-V-1937 . . . . Peso Kg. 2.300
Leucociti 6.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	47	42	11
» 4 h.	31	46	23
» 7 h.	19	38	43

Coniglio 7.

23-II-1937 . . . . Peso Kg. 3.320
Leucociti 12.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	64	31	5
» 4 h.	42	40	18
» 7 h.	20	33	47

24-II-1937 . . . . Splenectomia
Iniezione sottocutanea cc. 3 endosplenina (che viene continuata quotidianamente).

28-II-1937 . . . . Peso Kg. 3.150
Leucociti 8.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	42	47	11
» 4 h.	35	39	26
» 7 h.	17	32	51

8-III-1937 . . . . Peso Kg. 3.200
Leucociti 6.300

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	22	53	25
» 4 h.	15	38	47
» 7 h.	3	29	68

25-III-1937 . . . . Peso Kg. 3.450
Leucociti 8.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	27	49	24
» 4 h.	18	40	42
» 7 h.	—	24	76

28-III-1937 . . . . L'animale muore per causa estranea alla ricerca sperimentale.

Coniglio 8.

5-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.750
Leucociti 6.800

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	50	47	3
» 4 h.	31	51	18
» 7 h.	14	35	51

6-III-1937 . . . . Splenectomia

8-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.630
Leucociti 12.900

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	68	30	2
» 4 h.	44	39	17
» 7 h.	34	41	25

Iniezione sottocutanea cc. 3 endosplenina (che viene continuata quotidianamente).

15-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.750
Leucociti 6.800

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	36	49	15
» 4 h.	27	39	34
» 7 h.	11	27	62

29-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.700
Leucociti 6.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	31	44	25
» 4 h.	20	32	48
» 7 h	14	29	57

10-IV-1937 . . . . Peso Kg. 2.650
Leucociti 5.200

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	26	51	23
» 4 h.	20	29	51
» 7 h.	4	20	76

11-V-1937 . . . . Si sospende l'endosplenina.

22-V-1937 . . . . Peso Kg. 2.700
Leucociti 5.400

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h	41	45	14
» 4 h.	28	32	40
» 7 h.	10	28	62

Coniglio 9.

Peso Kg. 2.600
Si comporta come il coniglio n. 8.

Coniglio 10.

21-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.800
Leucociti 11.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	40	57	3
» 4 h.	28	51	21
» 7 h.	13	34	53

22-III-1937 . . . . Splenectomia

27-III-1937 . . . . Peso Kg. 2.700
Leucociti 13.600

R.L	M	P.M.	I.
dopo 1 h.	57	38	5
» 4 h.	48	39	13
» 7 h.	36	44	20

Iniezione sottocutanea cc. 3 endosplenina (che viene continuata quotidianamente).

Data				
5-IV-1937	Peso Kg. 2.700			
	Leucociti 10.200			
	R.L	M	P.M.	I.
	dopo 1 h.	53	42	5
	» 4 h.	35	43	22
	» 7 h.	24	41	35
6-IV-1937	Si sospende l'endosplenina.			
16-IV-1937	Peso Kg. 2.850			
	Leucociti 17.300			
	R.L	M	P.M.	I.
	dopo 1 h.	60	35	5
	» 4 h.	49	37	14
	» 7 h.	33	45	22
	Si somministra di nuovo l'endosplenina.			
24-IV-1937	Peso Kg. 2.550			
	Leucociti 6.100			
	R.L	M	P.M.	I.
	dopo 1 h.	39	43	18
	» 4 h.	27	42	31
	» 7 h.	10	29	61
12-V-1937	Peso Kg. 2.600			
	Leucociti 9.800			
	R.L	M	P.M.	I.
	dopo 1 h.	38	45	17
	» 4 h.	21	37	42
	» 7 h.	9	28	63
20-VI-1937	Peso Kg. 2.550			
	Leucociti 7.800			
	R.L	M	P.M.	I.
	dopo 1 h.	21	42	37
	» 4 h.	10	31	59
	» 7 h.	—	22	78

RIASSUNTO DEI RISULTATI.

Risulta in modo evidente anzitutto il parallelismo nel comportamento del numero dei leucociti e della resistenza di essi al cimento di quelle particolari condizioni sperimentali dopo la splenectomia. Intimamente collegati appaiono i 2 fenomeni.

Per il numero dei leucociti nei primi 5 conigli, pur trattandosi di animali approssimativamente della stessa taglia, tutti in stato di buona salute e tenuti nelle stesse condizioni ambientali e di alimentazione, i valori di partenza sono alquanto diversi prima della splenectomia, e nel coniglio 2 (e 7 e 10 del secondo gruppo) la differenza è rilevante, cioè il doppio del n. 1, tuttavia ciò non è da ipervalutare, in quanto rientra ancora nei limiti della normalità, e lo spostamento, è questo l'importante, si è mantenuto negli esami successivi.

Alla splenectomia segue un aumento del numero dei leucociti, aumento che in qualche caso raggiunge valori cospicui, e più del doppio di quelli di partenza. Essi non sono raggiunti immediatamente, ma dopo alcuni giorni dall'intervento. Indi gradualmente, anche se non regolarmente, il numero dei leucociti si abbassa e dopo circa 3 mesi si avvicina a quello precedente l'operazione, restando di solito ad esso alquanto superiore. In 2 animali invece, dopo tale periodo, il numero dei leucociti è risultato alquanto più basso.

Esami, non sistematicamente praticati, per stabilire la formula leucocitaria hanno dimostrato che dopo la splenectomia, per quanto talvolta in grado modesto, si ha quasi costantemente aumento dei neutrofili o pseudoeosinofili e diminuzione dei linfociti, frequente la osservazione di elementi irritativi (cellule di Rieder e di Türk, queste ultime più rare) e di natura reticolo-endoteliale.

Per quanto riguarda la questione centrale, cioè il comportamento della resistenza leucocitaria, i risultati ci sembrano, pur con le inevitabili oscillazioni e deviazioni, abbastanza concordanti con quelli del numero dei leucociti e molto significativi.

Dopo la splenectomia la resistenza leucocitaria aumenta decisamente e si mantiene elevata e quasi costante per un periodo di tempo che oscilla sulle 5 settimane. Allora comincia a declinare ed in media dopo 3 mesi dall'intervento si avvicina ai valori di partenza, che spesso però non raggiunge, ma si mantiene ad essi leggermente superiore.

Nel secondo gruppo di ricerche condotte in conigli splenectomizzati e poi trattati con endosplenina per iniezione sottocutanea si rileva che il numero dei leucociti si abbassa, talvolta notevolmente sotto l'azione dell'estratto splenico. Tale comportamento, pur con qualche oscillazione, è caratteristico e costante. Ancora, alla sospensione dell'endosplenina segue aumento del numero dei leucociti, che talora però è di grado modesto (conigli 8 e 9), e ciò in rapporto al tempo dell'esperimento in cui la sospensione avviene, e precisamente quando la sospensione dell'endosplenina ha luogo dopo parecchio tempo dalla splenectomia. Nel coniglio 10 invece, in cui la sospensione avviene dopo 15 giorni dall'intervento, il numero dei leucociti sale in misura notevole, per abbassarsi poi bruscamente di nuovo con la ripresa della somministrazione dell'estratto.

La resistenza leucocitaria dopo la splenectomia e la somministrazione di endosplenina si abbassa con significativa concordanza col comportamento del numero dei leucociti. I valori più bassi si osservano verso la fine del terzo mese dell'intervento (cumulo dell'azione vicariata splenica e dell'endosplenina), qualche volta più precocemente. Anche qui alla sospensione di somministrazione dell'estratto segue ripresa della resistenza, a volta in grado lieve (conigli 8 e 9), altra in grado rilevante (conigli 10), e ciò, come per il numero dei leucociti, in rapporto al tempo dell'esperimento.

La formula leucocitaria non ha dimostrato in questo secondo gruppo di esperimenti modificazioni rilevanti, eccetto diminuzione non notevole dei linfociti e presenza di elementi irritativi e talvolta di natura reticolo-endoteliale.

Discussioni dei risultati.

Sulla base dei risultati delle ricerche sperimentali condotte sono da considerare il comportamento del numero dei leucociti, quello della resistenza leucocitaria, il rapporto tra i due fenomeni significativamente paralleli e concordanti, onde affrontare quella che è la questione centrale, cui mirano le presenti ricerche: l'importanza della milza nel determinismo dei fenomeni stessi.

Il numero dei leucociti aumenta dopo la splenectomia, e tale aumento, che si stabilisce deciso dopo 4-5 giorni dall'intervento, si mantiene presso

a poco invariato per circa 5 settimane, poi regredisce e dopo circa 3 mesi si avvicina ai valori di partenza, restando spesso ad essi alquanto superiore. Ciò può indurre ad ammettere un'azione leucolitica della milza, in concordanza con le osservazioni di alcuni autori, non restate invero senza obbiezioni, i quali hanno dimostrato nella polpa splenica forme degenerative di globuli bianchi. Osserva infatti Hirschfeld che i leucociti trovano la loro tomba nella milza, frequentemente essi si trovano in macrofagi, in cui può osservarsi gradatamente la loro distruzione.

Si è da qualche autore obbiettato che talvolta i leucociti sono più numerosi nel sangue della vena, che in quello dell'arteria splenica, fenomeno questo che, senza impugnare un'attività splenica leucodistruttrice, trova interpretazione nel fatto che la leucolisi può essere compensata da un'esaltata attività leucopoietica dei centri germinativi della polpa bianca e del sistema reticolo-endoteliale.

Alla splenectomia quindi segue aumento dei leucociti e tale aumento interessa prevalentemente i neutrofili o pseudo-eosinofili. Quest'osservazione è importante nell'interpretazione del fenomeno, qualora ricordiamo l'influenza della milza sulla funzione eritropoietica del midollo osseo, ove ha luogo anche la formazione dei polinucleati neutrofili e non solo di questi.

Per quanto con meccanismo tuttora discusso, la milza esercita funzione normalizzatrice sull'eritropoiesi midollare, forse, secondo Ponticaccia, fornendo il materiale occorrente per la formazione di eritrociti e contenendo nei giusti limiti l'attività midollare, onde siano immessi in circolo elementi maturi e perfetti.

Se la mancata funzione splenica altera l'eritropoiesi per esaltata ed incoordinata attività midollare, non è comprensibile che questo perturbamento debba esplicarsi in una sola direzione, investendo un'unica funzione, ma evidentemente le interessa tutte e quindi anche la leucopoiesi, onde immissione in circolo di elementi della serie bianca più numerosi ed immaturi.

D'altra parte se consideriamo anche la funzione leucodistruttrice della milza, duplice appare il meccanismo di produzione della leucocitosi neutrofila post-splenectomica, cioè aumentata produzione e diminuita distruzione di polinucleati neutrofili.

Che la milza domini nel determinismo di tali fenomeni rilevasi ancora dal secondo gruppo di esperimenti, in cui si è cercato di sopperire alla soppressa funzione splenica con la somministrazione di estratto dell'organo, l'endosplenina.

Le ricerche di Ponticaccia, condotte in rapporto agli elementi della serie rossa del sangue, portano l'autore a negare all'endosplenina un'attività che possa sostituire la milza asportata. Non ha essa esplicata nè in vitro nè in vivo azione emolitica, onde l'anemia, che si osserva dopo la sua somministrazione, dovrebbe riportarsi ad un turbamento della funzione midollare. Inoltre non si crede l'autore autorizzato ad affermare se tale turbamento sia da riportare all'attività di sostanze tossiche specifiche della milza o generiche (proteine) nell'estratto contenute. L'impossibilità di ottenere estratti splenici aproteici, al che pare sia riuscito Eddy, non rende agevole la soluzione della questione.

In vero le difficoltà risiedono anche nel fatto che la milza non ha funzioni tanto specifiche che non siano vicariabili, onde la sua soppressione possa determinare quadri morbosi caratteristici che regrediscono poi me-

diante il suo estratto. Soppressa la milza, le sue funzioni gradatamente sono assunte da altri organi. Ancora, le funzioni stesse sono espressione di attività squisitamente biologica dei suoi elementi e quindi non possono essere espletate dai suoi estratti, come per altri organi a secrezione interna.

Parzialmente divergenti da tali considerazioni, i risultati delle nostre ricerche dimostrano come sotto l'azione dell'endosplenina si determinano modificazioni negli elementi della serie bianca per ciò che riguarda il numero ed, anticipando, la resistenza di essi, anzi ricerche di controllo con la sospensione e poi la ripresa dell'estratto autorizzano ad attribuire ad essa funzione specifica, sostitutiva della milza asportata, come in modo molto dimostrativo dai risultati delle ricerche sul coniglio 10 può rilevarsi. D'altronde, senza in vero precisarlo, Ponticaccia ammette sotto l'azione dell'endosplenina un turbamento nella funzione midollare.

Le premesse considerazioni sul comportamento del numero dei leucociti negli esperimenti condotti ci spianano la via alla valutazione dell'importanza della milza sulla resistenza leucocitaria.

La diminuzione e l'aumento del numero dei leucociti sono in dipendenza di 2 fattori: la produzione e la distruzione di essi. In normali condizioni l'equilibrio di quei 2 fattori porta alla normalità numerica dei globuli bianchi, a prescindere da perturbamenti locali e da disquilibri tra sangue centrale e periferico, i quali non possono essere che temporanei.

Nel nostro caso l'aumento del numero dei leucociti dopo la splenectomia deve essere attribuito o ad un'aumentata produzione o ad una diminuita distruzione o, più verosimilmente, ad ambedue i fattori. Infatti l'aumento del numero dei neutrofili c'induce ad ammettere un'esaltata attività midollare, mentre l'aumentata resistenza leucocitaria dimostra la mancanza o deficienza di quei fattori, che, danneggiando la cellula, gradatamente la portano alla lisi, fattori che i nostri esperimenti dimostrano risiedere nella milza (funzione leucolitica).

L'enorme numero dei leucociti in vero esistenti nella milza, come con la puntura splenica rilevasi, indica che detti globuli vengono in tale permanenza danneggiati e resi meno resistenti, inglobati da macrofagi splenici e distrutti, come l'osservazione microscopica dimostra (Hirschfeld).

Breve la milza, come sugli eritrociti, agisce sui leucociti, abbassandone la resistenza e preparandoli alla lisi.

I risultati delle ricerche praticate dopo splenectomia e somministrazione d'endosplenina lumeggiano un altro aspetto, non poco importante, del problema, cioè la natura del fenomeno in questione.

Per quanto riguarda la normalizzazione dell'attività midollare leucopoietica sotto l'azione dell'endosplenina, la natura ormonica dei rapporti regolanti la funzione appare evidente, mentre l'abbassata resistenza leucocitaria, almeno in via d'ipotesi probabile, può attribuirsi a stimoli su altri organi, che negli animali splenectomizzati assumono la supplenza funzionale, se non addirittura ad un'azione dell'estratto in circolo o sugli organi leucopoietici.

Conclusioni e deduzioni.

Le ricerche praticate dimostrano che la milza ha funzione regolatrice sull'attività leucopoietica del midollo osseo, onde la sua soppressione determina un'iperattività di esso, per cui non solo elementi più numerosi, ma anche immaturi e di natura irritativa passano in circolo.

Ancora, essa ha funzione leucolitica ed a tale scopo agisce abbassando la resistenza dei leucociti in essa ristagnanti, onde facilitarne la lisi da parte dei macrofagi splenici.

Tali funzioni sono in parte di natura ormonica, in parte sono attività specifiche degli elementi cellulari propri della milza. Queste conclusioni ci permettono deduzioni molto importanti nel campo della patologia.

È noto che nelle malattie da infezione di solito la milza è interessata e talvolta in modo cospicuo, come le sue modificazioni di volume, di consistenza ed anche istologiche dimostrano. D'altra parte l'importanza dei leucociti nella difesa dell'organismo contro queste malattie mediante la fagocitosi è universalmente riconosciuta. Precisamente tale funzione è disimpegnata dai leucociti neutrofili, dai monociti e dagli istiociti del sistema reticolo-endoteliale di Aschoff, i quali tutti sono, come dalle ricerche di Serra ed altri è dimostrato, i meno resistenti, mentre molto resistenti sono i linfociti, che non hanno funzione fagocitaria e non contribuiscono quindi alla difesa dell'organismo nelle malattie infettive. Ricerche di Mudd, Achard, Zeller, v. Philipsborn ed altri hanno dimostrato ancora che questi leucociti meno resistenti sono anche i più ricchi di fermenti proteolitici ed hanno riconosciuto in ciò un rapporto di causa ed effetto.

Nelle malattie, da infezione la lisi dei leucociti costituisce un elemento squisito di difesa organica, in quanto mette in libertà i fermenti attivi e gli anticorpi nei leucociti contenuti e che durante l'infezione si sono eventualmente formati quale reazione verso gli agenti infettivi. Risulta pertanto la grande importanza della lisi leucocitaria, quale efficace presidio dell'organismo verso l'infezione.

La milza, che dei leucociti abbassa la resistenza per poi provocarne la lisi, e forse esalta tale azione in stati patologici, come dalle sue modificazioni è lecito dedurre, viene così a costituire, anche se indirettamente, un elemento prezioso, che concorre alla difesa dell'individuo malato contro la malattia.

Quel tumore splenico dunque, segno caratteristico di molte malattie infettive, acquista così, almeno sarebbe giusto ritenerlo, un prezioso significato di elemento di difesa organica e non di un semplice tumore spodogeno, di nessuna importanza fisiopatologica, quasi un cimitero, che abbia il solo scopo di trattenere cadaveri di elementi cellulari e di germi.

La milza invece nella difesa contro le malattie da infezione occupa un posto di primo piano, in essa si possono dimostrare i bacilli della febbre tifoide, i parassiti malarici, gli spirilli della ricorrente ed i germi di molte altre malattie. La milza ha per il sangue, come acutamente ha osservato Helly, la stessa importanza delle ghiandole linfatiche per i vasi linfatici, prende cioè tutte le sostanze estranee in esso circolanti e si comporta così come una ghiandola linfatica regionale. Tale compito disimpegna in modo eminente nelle malattie infettive, che decorrono con notevole tumore splenico. I germi quindi nel sangue circolanti sono fermati nella milza insieme con gli eritrociti ed i leucociti, ivi la lotta s'impegna o almeno l'organo costituisce il campo più importante in cui essa si svolge (Metchnikoff, Bardach, Pfeiffer, Marx ed altri). È nella milza che ha luogo la maggiore produzione di anticorpi.

Pertanto essa s'ingrandisce, s'ipertrofizza e talvolta è anche dolente, indicando così iperattività nel decorso dell'infezione. Anzi, siccome già al-

l'inizio della malattia la milza talvolta appare ingrandita, è da ammettere che quando ogni manifestazione a carico di altri organi ancora tace, già in periodo d'incubazione la lotta in essa s'è iniziata.

E concludiamo.

Le nozioni dianzi ricordate sulla fagocitosi quale mezzo di difesa organica, i risultati delle nostre ricerche sull'abbassamento della resistenza leucocitaria da parte della milza conferiscono a quest'organo capitale importanza quale fattore di difesa contro le malattie infettive. Il tumore di milza non indica solo il fatto che nell'organo si depositano cadaveri di germi e di elementi ematici, ma principalmente che la milza è sede importante, centrale di lotta: breve, direi quasi che il tumore non indica passiva replezione, ma iperattività funzionale dell'organo.

Anche ricerche recentissime di Lauda, per quanto non riguardino la patologia umana, ma l'anemia da infezione da bartonella dei ratti, hanno messo in rilievo la notevole importanza della milza, come organo di difesa contro l'infezione. Il meccanismo d'azione non è dal patologo di Vienna precisato, ma vagamente è prospettato l'intervento di una secrezione interna dell'organo.

In contrasto, più apparente che reale, alle nostre conclusioni ricerche sperimentali, e non mancano osservazioni anche cliniche, hanno dimostrato che cavie splenectomizzate sopportano l'infezione difterica, colerica, da piocianeo così bene come cavie intere (Blumreich e Jacoby), che animali splenectomizzati si lasciano immunizzare contro certi microrganismi come gli animali normali (Benario, Tizzoni, Kanthak), che conigli smilzati forniscono immuno-emolisine attive come i normali, anzi talora più efficaci. Ciò però nulla toglie all'importanza funzionale della milza, ma solo sta a dimostrare che essa è un organo le cui funzioni, con la ectomia, vengono assunte da altri organi in funzione vicaria, e precisamente con l'asportazione della milza, grande sezione del sistema reticolo-endoteliale di Aschoff, le sue funzioni vengono disimpegnate da altri organi ove quel sistema è rappresentato (fegato, ghiandole periduodenali, periappendicolari e linfatiche in generale ecc.) e che con la milza e midollo osseo costituiscono quel sistema emoregolatore o emolitopoietico di Krumbhaar.

Ancora, su ricerche sperimentali si è cercato stabilire il periodo di tempo occorrente perchè tale vicariazione si effettui, e lo si è calcolato a circa 2 mesi, onde opportunamente nota Ponticaccia che i primi due mesi dalla splenectomia rappresentano l'epoca più propizia per il cimento sperimentale allo scopo di studiare le funzioni della milza.

Con ciò le nostre ricerche concordano.

A conferma delle nostre conclusioni ricordiamo ancora alcune osservazioni molto interessanti sull'importanza della milza nell'immunità.

È noto che la milza è molto raramente sede di tumori maligni, anche nelle metastasi estese. Ha Braunstein dimostrato che gli animali splenectomizzati sono molto più dei normali sensibili ad iniezione di materiale canceroso. Ancora, iniezioni di emulsione di milza di animali cancerosi hanno proprietà terapeutica su animali della stessa specie colpiti da cancro (Lewin e Meidner). Oser e Pribram dimostrarono che i sarcomi evolvono più rapidamente in ratti smilzati che nei normali. Osservazioni queste ed altre ancora suggestive ed importanti, che, per quanto non suscettibili di precisa interpretazione, data l'oscurità, che tuttora domina l'etiologia dei tumori, indi-

cano in modo evidente l'importanza della milza quale organo di difesa dell'organismo, e non è improbabile che anche per i tumori il meccanismo sia lo stesso di quello da noi in precedenza descritto: abbassamento della resistenza leucocitaria, leucolisi e liberazione di anticorpi e di fermenti distruttivi degli elementi neoplastici.

RIASSUNTO.

L'A. con ricerche sperimentali sui conigli si è proposto di precisare i rapporti tra la milza e la resistenza leucocitaria.

A tale scopo ha studiato il comportamento di questa in conigli splenectomizzati ed in altri, anche splenectomizzati, ma trattati con endosplenina.

I risultati delle ricerche hanno dimostrato che la milza abbassa la resistenza leucocitaria.

Ciò porta l'A. a deduzioni nel campo nosografico, dimostrando l'importanza della milza come mezzo di difesa nelle malattie da infezione, in quanto abbassando la resistenza leucocitaria favorisce la leucolisi, onde l'immissione in circolo di anticorpi e fermenti, che esplicano funzione attiva nella difesa dell'organismo contro le malattie infettive.

BIBLIOGRAFIA.

J. E. Abelous, R. Argand, L. C. Soula. *La rate*. G. II Roger. Traité de physiologie normale et pathologique. T. IV, Masson et C.ie, Paris, 1928.

Ch. Aubertin et M. Leon--Kindber. *Pathologie de la rate* Roger-Widal-Teissier. Nouveau traité de médicine. F. IX, Masson et C.ie, Paris, 1927.

Ed. Benhamou. *L'exploration fonctionelle de la rate*. Masson e C.ie, Paris, 1933.

C. Bozzolo e F. Micheli. *Le splenomegalia primitive*. Utet, 1910.

H. Eppinger. *Die hepato-lienalen Erkrankungen*. J. Springer, Berlin, 1920.

A. Ferrata. *Le emopatie*, II edizione. Società editrice libraria, Milano, 1933.

Forti. *Sulla resistenza dei leucociti fatti sopravvivere nel sangue puro o diluito con soluzioni ipo- o ipertoniche di Na Cl*. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., vol. IV, 1, 1929.

H. Hirschfeld. *Die Splenomegalien*. Urban, ecc., Berlin, 1920.

Id. *Erkrankungen der Milz*. J. Springer, Berlin, 1920.

E. Lauda. *Uber die Bedeutung der Milz für die Blutkrankheiten*. Klin. Wochenschr., n. 28, 10-7-1937.

F. Micheli. *Splenomegalie emolitiche*. Relazione al 35° Congresso Società italiana medicina interna, 1929. L. Pozzi. Roma.

O. Naegeli. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. Fünfte Auflage. J. Springer, Berlin, 1931.

L. Ponticaccia. *Milza e midollo osseo nei loro rapporti fisiopatologici*. Giornale di Clinica Medica, 1925, n. 1 e 2.

L. Ponticaccia, D. Campanacci e M. Groppali. *La crasi sanguigna negli epatici e negli epatolienali*. Giornale di Clinica Medica, 1927, n. 4.

V. Serra e S. Colbi. *La resistenza leucocitaria nelle malattie acute dell'apparato respiratorio del bambino*. Il Policlinico, Sez. Med., 1935, XIII, n. 7.

V. Serra e A. Lodoli. *La resistenza leucocitaria nella sepsi*. Il Policlinico, Sez. Med. 1933, XI, n. 7.

V. Serra. *Ricerche sperimentali sulle modificazioni ematiche indotte dai raggi X negli animali normali e splenectomizzati*. Il Policlinico, Sez. Med., 1932, XI, n. 12.

V. Serra e C. Tacchi. *Studo delle modificazioni della resistenza leucocitaria sotto l'azione dei vaccini*. Il Policlinico, Sex. Med., 1934, XII, n. 4.

Weinard. *Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Leucocyten Reristenz*. Folia haemat., Bd. 34, 1927.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Marzo 1938 - XVI Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Laboratorio di Biofisica dell'Istituto Pasteur a Parigi
diretto da P. Lecomte du Noüy.

Modificazioni della viscosità del sistema antigene-anticorpo nella reazione di precipitazione. (1)

Dott. Mario Coppo.

Presentando il suo nuovo viscosimetro all'esposizione di Strasburgo per il centenario di Pasteur (1923), Lecomte du Noüy (1) disse che questo nuovo strumento gli aveva consentito di osservare che la reazione tra antigene e anticorpo si accompagna ad un aumento della viscosità. Nella sua relazione al convegno Volta in Roma (1933) (2) egli specificò che se a un siero immune si aggiunge una goccia di antigene specifico per cc., si osserva un aumento immediato della viscosità, che può toccare il 300 %, e concluse che tale aumento della viscosità è l'espressione chimico-fisica di una profonda perturbazione chimica, il cui esito è la precipitazione in forma insolubile di frazioni proteiche normalmente solubili.

Ospite per un anno nel suo laboratorio, ho ripreso lo studio del fenomeno per precisare le condizioni quantitative, in cui si verifica durante la precipitazione immunitaria. I fatti osservati sono già stati da me resi noti preliminarmente (3) (4); esperienze successive mi hanno deciso a descrivere dettagliatamente, in questo lavoro, i complessi fenomeni che ho osservati.

In sostanza in queste ricerche ho seguito di minuto in minuto le varia-

(1) Ricerche eseguite dall'A. durante l'anno accademico 1934-35, in qualità di vincitore di una borsa di perfezionamento all'estero del Ministero della Educazione Nazionale.

zioni di viscosità di un miscuglio di antigene (Ag) più anticorpo (Ac), preparato mescolando siero di cavallo a siero di coniglio anticavallo. Quindi studio delle variazioni di viscosità durante lo svolgimento della reazione di precipitazione. Indirizzo nuovo, rispetto alle precedenti misure di fisicochimica immunologica, che hanno fissato qualche momento della reazione, senza però seguire continuativamente una qualunque proprietà fisicochimica, man mano che la reazione evolve. È chiaro che il nostro studio presupponeva prima di tutto la risoluzione di un problema di tecnica e cioè la creazione di un viscosimetro, che consentisse misure molto ravvicinate, sempre in uno stesso campione, nel quale si verifica la precipitazione. Era anche necessario poter lavorare su piccole quantità di siero. Questo istrumento è stato ideato e costruito da Lecomte du Noüy (5). Ne riassumo qui le caratteristiche più importanti.

Il liquido in istudio (nel caso particolare miscuglio Ag-Ac) viene posto in un cilindro cavo della capacità di cc. 1,7 circa. In questo pesca un cilindro solido di metallo (plongeur) che è appeso ad una corda da galvanometro, che porta uno specchietto. Il cilindro cavo ruota. Il liquido che vi è contenuto stabilisce una solidarietà fra il cilindro cavo rotante e il cilindro pieno che pesca nel liquido, proporzionale alla viscosità del liquido stesso. Questa solidarietà si esprime con una rotazione del cilindro pieno sospeso (plongeur) trascinato dal liquido; questa rotazione è misurata dalla deviazione di un raggio luminoso diretto sullo specchietto della corda da galvanometro, che sorregge il plongeur. La sensibilità dell'apparecchio è estrema; variando il volume del liquido e la velocità della rotazione del cilindro cavo, si può misurare la viscosità dell'aria o quella di un olio. (L'apparecchio ha trovato larghe applicazioni nell'industria). La temperatura è mantenuta rigorosamente costante (+ 0,02°) per mezzo di un complesso dispositivo termostatico, che contiene gli organi essenziali dello strumento.

Lo sperimentatore, chiudendo un contatto elettrico, mette in marcia l'apparecchio e osserva lo spostamento dello spot luminoso su una scala di vetro; può quindi eseguire misure ravvicinate, senza mai manipolare il liquido in esame. Lo strumento consente quindi ricerche che nessun viscosimetro tipo Ostwald o Hess permette di eseguire, se non altro perchè la presenza del precipitato che si forma durante la reazione ostacolerebbe il deflusso attraverso il tubo; mentre altri apparecchi teoricamente esatti (tipo Vlès, ecc.) esigono quantità di liquidi tali, da rendere praticamente impossibili ricerche come queste.

Probabilmente per queste difficoltà di tecnica la letteratura pur così vasta della precipitazione immunitaria, non ci offre dati sul comportamento della viscosità del complesso antigene-anticorpo. Era presumibile un aumento di viscosità ogni qualvolta per una reazione chimica o fisico-chimica si produce un intorbidamento o una precipitazione: e cioè si forma una nuova fase. In numerosi casi particolari si è osservato questo fenomeno (6) (7). Ma per quanto riguarda la precipitazione immunitaria in ispecie (vedi il libro di G. Wells) (10), non ho trovato nessun accenno al fenomeno, fino ai lavori di Lumière e Meyer (8) (9) i quali hanno osservato che il liquido limpido sovrastante il precipitato, che si forma unendo siero Ag a siero Ac, ha una viscosità maggiore del semplice miscuglio di due sieri normali della stessa specie; fenomeno questo paradossale se si pensa che per il fatto stesso della precipitazione, la concentrazione delle proteine diminuisce notevolmente. Bisogna perciò ammettere un notevole aumento del volume medio delle par-

ticelle (molecole del siero, complesso molecolare Ag-Ac) presenti nel liquido, che gli AA. hanno calcolato, applicando una formula che deriva da quella di Einsten, (11) in un aumento del 16 % circa del volume medio delle albumine nel siero puro di coniglio. Gli AA. concludono ritenendo verosimile la formazione nello schoc anafilattico della cavia, di un « flocculato invisibile » [forte aumento del volume delle micelle (teoria colloidale del siero)] che sarebbe la causa dei fenomeni mortali, prodotti dalla iniezione scatenante.

Le mie ricerche hanno avuto intendimenti e direttive totalmente diversi da questi. Infatti, ponemmo il maggiore interesse nello studio dell'aumento di viscosità osservato da Lecomte du Noüy (1) e nella definizione delle condizioni quantitative Ag-Ac in cui esso si verifica. Dal punto di vista più strettamente chimico-fisico si poteva sperare di ricavarne qualche elemento per l'interpretazione del meccanismo chimico-fisico della precipitazione immunitaria.

***

Ho preparato alcuni sieri di coniglio precipitanti anticavallo, trattando gli animali secondo lo schema seguente:

Iniezioni endovenose (orecchio) di siero di cavallo secondo l'unito protocollo:

Siero IV		Sieri VIII-IX-XII		Sieri XIV-XVI	
Data	cc.	Data	cc.	Data	cc.
16-1-35	0,5	21-2-35	0,1	27-3-35	0,1
19	0,75	25	0,5	31	0,5
24	1,5	1-3	0,5	4-4	0,5
29	1,5				
2-2	1,5				
Salasso a bianco (carotide) l'8-2-25		Salasso a bianco (carotide) il 19-3-35		Salasso a bianco (Carotide) il 12-4-35	

Nel siero « ricco di anticorpi » (dizione di significato quanto mai impreciso dal punto di vista chimico-fisico; concetto che risulterà chiaramente dal presente lavoro) titolai le precipitine col solito metodo e cioè stratificando su una quantità fissa di Ac (per es. cc. 0,5) quantità progressivamente decrescenti di siero di cavallo antigene Ag (per es. cc. 0,5, diluizioni da 1.10^2 a 4.10^4). Il « titolo delle precipitine » è la diluizione massima di antigene cui si vede, nella zona di contatto dei due sieri, un anello opaco di precipitazione. Non possiamo non sottolineare qui per inciso come nel citato libro di Wells (10) e in altri lavori posteriori (Eagle) (12) si considerino sempre « in uno » la precipitazione e la agglutinazione, non solo quanto a significato immunitario, ma anche quanto a meccanismo chimicofisico. Il che è male concepibile, se si considera che la titolazione delle agglutinine si fa diluendo l'Ac e che siero « più ricco di anticorpi », è quello che agglutina alla massima diluizione una determinata quantità di Ag; mentre nel caso della precipitazione è detto « più ricco di Ac » quel siero, di cui una quantità fissa precipita di fronte alla minima quantità di Ag.

Evidentemente questo opposto comportamento non solo non consente di accettare una identità di meccanismo chimicofisico nei due casi, ma lo esclude; nè risolvono la difficoltà le considerazioni di Zinsser (13) che mette in rilievo come, a parità di massa, l'antigene batterico (agglutinazione) svolga una superficie totale molto minore dell'antigene proteico (precipitazione), e quindi sia richiesto per l'agglutinazione (se i fenomeni di superficie hanno importanza nel meccanismo della reazione), un rapporto antigene:anticorpo molto meno elevato che per la precipitazione.

Questi rilievi vogliono dimostrare la necessità ai fini interpretativi, di riprendere in esame totalitariamente i fenomeni immunitari, coi metodi e i concetti della chimico-fisica.

Preparavo poi dei miscugli di Ag e Ac secondo rapporti vari, specificati nei protocolli; di ogni miscuglio mettevo nell'apparecchio cc. 1,7 e quindi un volume rigorosamente costante. Misuravo la viscosità di 5' in 5'. Essa è espresa in tutte le grafiche e le tabelle in η specifica (o relativa) $\eta_s = \frac{\eta}{\eta_0}$ dove η è il valore trovato e η^0 la viscosità di H_2O alla stessa temperatura. Questa fu in tutte le esperienze di 25° (0,02°). Le η_s dei sieri Ag e Ac sono indicate nella tabella protocollo, ove si trovano tutti i dati. Essa non mi pare bisognevole di commenti, in quanto i fenomeni più importanti che ora riferirò, sono indicati dalle rispettive grafiche, costruite appunto coi dati della tabella. Dirò solo che ho messo in due colonne il rapporto Ag:Ac espresso in quantità di siero puro e poi anche nel volume effettivamente raggiunto facendo il miscuglio Ag-Ac, perchè se da un lato ha decisiva importanza la quantità assoluta di antigene, anche la diluizione ha influenza sui fenomeni osservati, come ho dimostrato sperimentalmente (vedi avanti). D'altra parte per poter misurare esattamente minime quantità di Ag per es. cc. 0,005, era indispensabile diluire il siero corrispondente; tutte queste diluizioni vennero eseguite con soluzione fisiologica di NaCl 0,9 %.

***

Premetto all'esposizione dei risultati, che ho eseguito esperienze di controllo di due ordini:

1) misura della η_s di miscugli di siero coniglio normale più siero cavallo;

2) misura della η_s di miscugli di siero coniglio anticavallo più siero cavia.

Agli stessi rapporti Ag:Ac cui studiai il complesso antigene-anticorpo specifico coi risultati che dirò, non ho mai riscontrato alcuna variazione di viscosità. Si può quindi ritenere stabilito fin d'ora che le modificazioni di viscosità osservate nel miscuglio: antigene anticorpo specifico, sono legate alla reazione immunitaria che si esprime con la precipitazione [vero « Kolloid-modell » immunologico secondo Doerr (14)].

***

Misurando la η_s di un miscuglio Ag-Ac si osserva quanto segue (Es. Siero IX, titolo 1:7000, vedi fig. 1): anzitutto il comportamento della viscosità varia profondamente col variare del rapporto quantitativo Ag-Ac. Se studiamo tutta una serie di miscugli fatti secondo proporzioni progressivamente diverse per il decrescere della quantità di Ag, per es. da Ag:Ac=7,5:1,5 fino

alla Ag:Ac=0,0015:1,5, si vede che quando la quantità di Ag è relativamente grande la η_s diminuisce, tocca un minimo dopo 10-15' e poi risale verso il valore di partenza (Curva I). Questo fenomeno è costante in tutte le esperienze, quando si raggiunga un rapporto Ag-Ac sufficentemente elevato.

È questo il primo dei fenomeni da me osservati e su cui tornerò nella discussione finale. Dirò qui solo, a commento, che pensai naturalmente su-

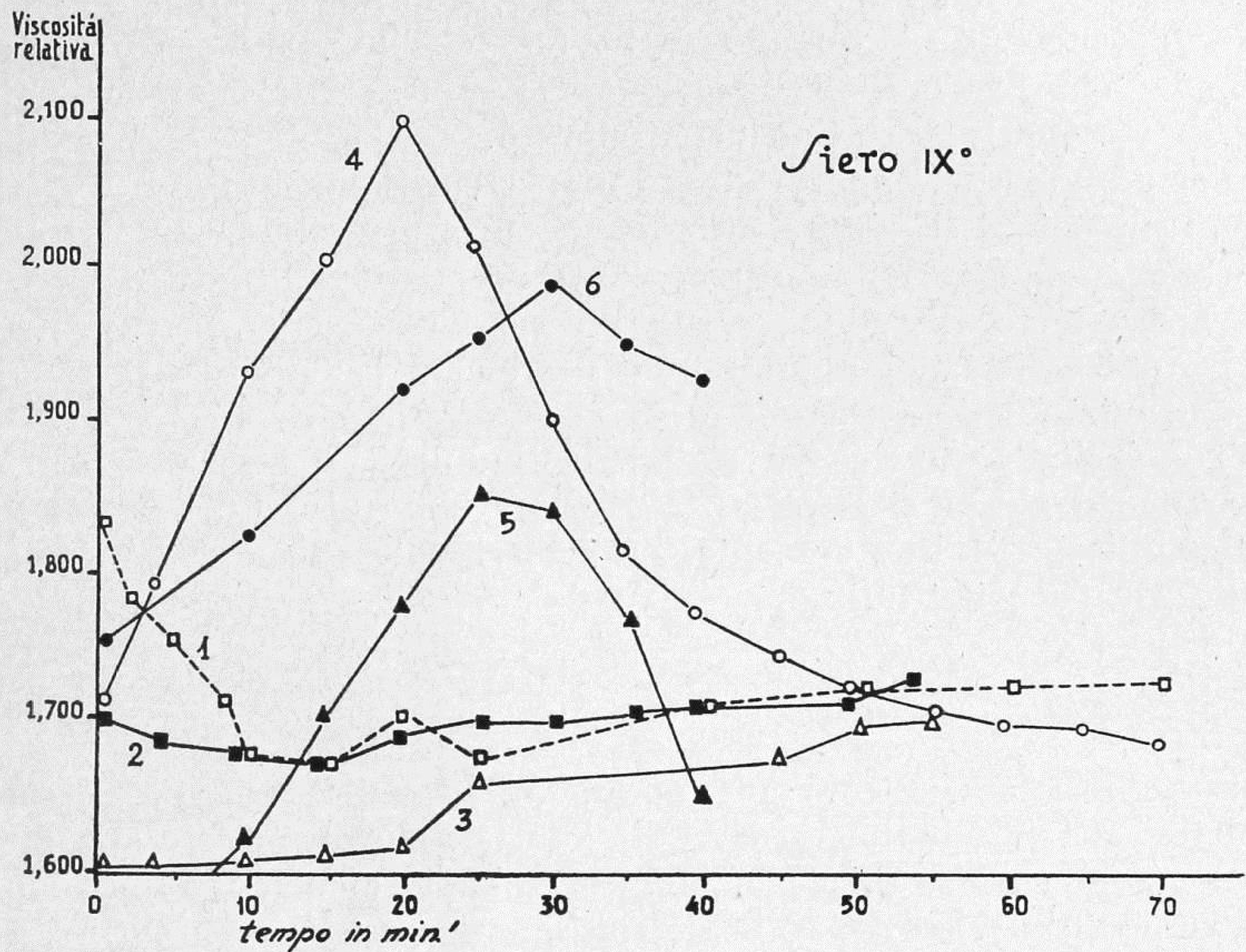


FIG. 1.

Numero della curva	Rapp. Ag : Ac (Siero puro)	Volume del miscuglio Ag + Ac			Annotazioni
		Ag cc.	Ac cc.	Totale cc.	
1	0,75 : 1,5	0,75	1,5	2,25	[illegible]n
2	0,6 : 1,5	0,6	1,5	2,10	Difasica
3	0,015 : 1,5	0,1 $\left(\frac{1}{5}\right)$	2,0	2,10	Ascendente
4	0,005 : 1,3	0,1 $\left(\frac{1}{10}\right)$	3,0	3,10	Mx (cuspide)
5	0,003 : 1,5	0,3 $\left(\frac{1}{100}\right)$	1,5	1,80	Cuspide meno elevata
6	0,0015 : 1,5	0,2 $\left(\frac{1}{100}\right)$	2,0	2,20	Ascendente

bito che potesse trattarsi di una reazione esotermica e che la diminuzione di η constatata fosse semplicemente in rapporto con l'elevazione della temperatura del miscuglio; ipotesi questa che deve essere senz'altro scartata, perchè rigorose misurazioni termometriche a $\pm$ 0,01° hanno escluso che nel-

e il rapporto Ag:Ac cui si verifica il « Mx di η » si constata che per una quantità fissa di Ac, la quantità di Ag ottima per il massimo aumento di η è tanto più piccola, quanto più alto è il titolo precipitante del siero Ac.

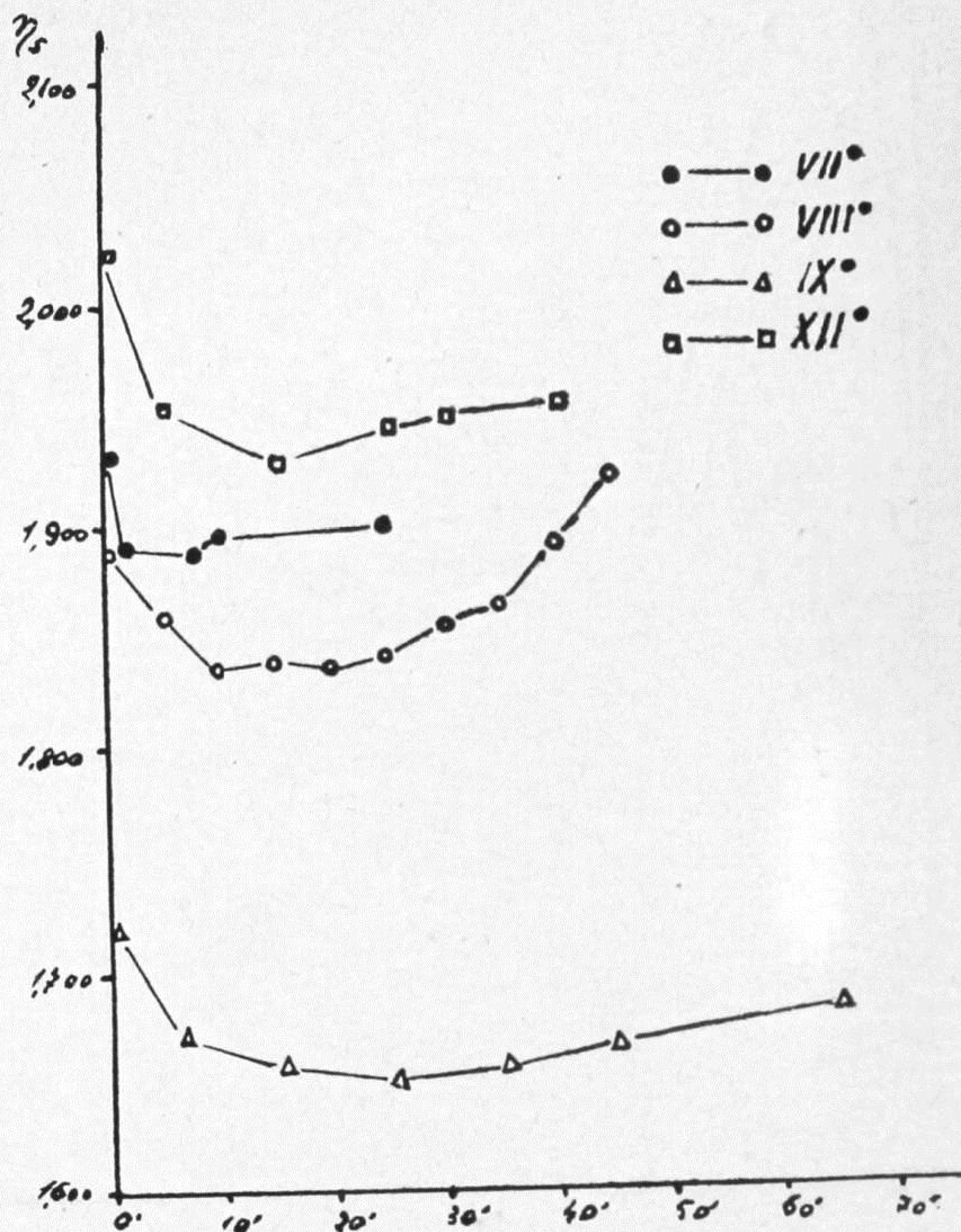


FIG. 3.

Siero	Titolo precipitine	Rapp. Ag : Ac cui si ha il Mx di ηs (in cc.)	Rapp. Ag : Ac cui si ha il Mn di ηs (cc siero puro)	Diminuzione di ηs (1)
VII	1 : 500	0,7 ; 1,5	1,5 : 0,5	0,035
XII	1 ; 5000	0,2 : 1,5	1,5 : 0,15	0,090
IX	1 : 7000	1,5	0,9 ; 1,5	0,070
VIII	1 ; 17500	0;0015 : 1,5	0,5 : 1 5	0,050

(1) Valore di scarso interesse; vedi nota in calce alla Tabella.

Protocollo.

Se ripetiamo lo stesso doppio confronto, tra rapporto Ag-Ac, cui si verifica il secondo fenomeno descritto (e cioè il minimo di η) e titolo di precipitine del siero; e fra titolo di precipitine del siero e la quantità assoluta di Ag cui il minimo di η si osserva, le conclusioni sono molto meno nette che per il massimo di η. Nella fig. 3 sono raccolte le curve che corrispondono ai « minimi » ottenuti coi vari sieri.

È evidente che anche per il « minimo », come per il « massimo » di η la quantità di Ag che dà luogo al fenomeno (unita ad una quantità fissa di Ac) è tanto minore, quanto più elevato è il titolo precipitante del siero Ac.

Non è però possibile valutare quantitativamente tale minimo, per riferirlo all'attività precipitante dei sieri, perchè non ho studiato un numero sufficente di rapporti Ag-Ac dell'ordine di quello cui il « minimo » di η si verifica, così da poter affermare che esiste un rapporto ottimo, cui il « minimo » è particolarmente evidente, onde riferire poi questo minimo (solo valore confrontabile da siero a siero) al titolo precipitante dei sieri; come ho potuto invece fare per il Mx di η.

Nè dall'esame della grafica si traggono conclusioni in tale senso; anzi

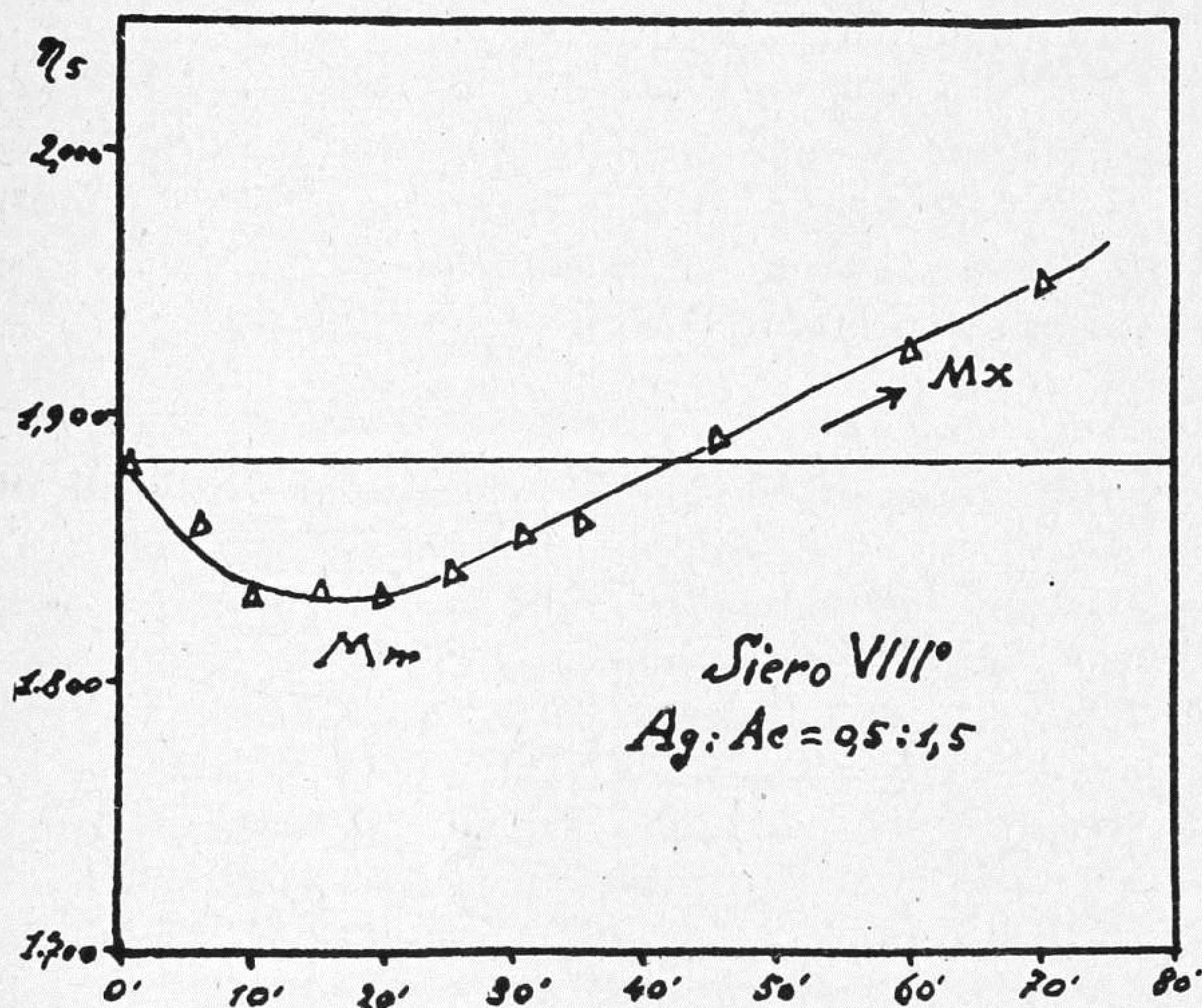


Fig. 4.

è evidente (paragonando le curve della fig. 3, con quelle della fig. 2) che non vi è rapporto fra intensità del « Mx » e intensità del « Mn » di η ottenuti con gli stessi due sieri Ag e Ac.

Il Mn di η (all'opposto del Mx) sembra essere singolarmente uniforme, sia quanto ad andamento della curva che quanto ad intensità, in tutti i sieri studiati, non ostante la grandissima varietà di titolo precipitante, da siero a siero.

*
* *

Mi sembrano degne di particolare segnalazione alcune curve delle modificazioni di η, del tipo di quella riprodotta nella fig. 4.

Si tratta di curve tipicamente difasiche, in cui il minimo di η precede un aumento di questa, che tende ad un valore massimo. È suggestivo pensare che in realtà i due fenomeni « minimo » e « massimo » di η siano espressione di due processi chimicofisici distinti, ma successivi, nel meccanismo della reazione immunologica di precipitazione.

Nè ci sorprende che tale difasicità delle curve manchi in quelle che

esprimono il « massimo » di η, se si considera quanto questo sia più evidente del « minimo », e quanto ho detto sulla rapidità con cui la η aumenta quando il miscuglio Ag + Ac è fatto al rapporto ottimo per il massimo aumento di η.

È logico pensare che il Mn di η sia in quei casi mascherato dal pronto aumentare della η; e che la diminuzione di η abbia consentito di afferrare una prima fase della reazione di precipitazione. Perchè il minimo di η sia visibile, bisogna usare un miscuglio Ag + Ac cui l'aumento di η, legato, come vedemmo, all'intorbidamento del siero che prelude alla precipitazione, non sia nè immediato nè troppo intenso.

*
* *

Confrontando infine il rapporto Ag-Ac cui il siero Ac dà il minimo di η e il rapporto Ag-Ac cui esso dà il Mx di η, si rileva come, *con assoluta regolarità, la diminuzione di η si verifichi per una quantità di Ag molto più grande di quella che ne determina il massimo aumento.* Come ho già detto, nei miscugli in cui ho rilevato la diminuzione di η non si è mai veduta traccia di intorbidamento e tanto meno di precipitazione.

*
* *

In tutte le tabelle ho sempre riportato accanto alle quantità di Ag e di Ac in cc. di siero puro, anche il volume effettivo del miscuglio Ag + Ac. Infatti per l'intensità del fenomeni osservati, la diluizione del siero, il volume oltre alla quantità, ha decisiva importanza. E la diluizione era indispensabile per poter misurare esattamente minime quantità di Ag, dell'ordine del millesimo di cc.

La fig. 5 reca un esempio molto evidente dell'importanza del volume; in essa è infatti chiaro che una diluizione del 10 % è sufficiente per abbassare da oltre 2,500 a 2,250 la η_s di un miscuglio antigene-anticorpo preparato con le stesse quantità di Ag e di Ac. Naturalmente di questo dato di fatto ho tenuto conto nello scegliere il rapporto Ag:Ac ottimo per il massimo aumento di η e di questo dato di fatto si dovrà tener conto nell'esame dei protocolli. Infatti la diluizione può spostare il Mx di η verso un altro rapporto Ag:Ac, non per la diversa quantità dei reattivi, ma per la diversa loro diluizione.

Ben si comprende tale importanza del volume in un fenomeno come questo, che è espressione della formazione di complessi Ag + Ac, che presuppongono un incontro di elementi (micellari o molecolari, non ha importanza) tanto più probabile e frequente, quanto minore è il volume totale del mestruo.

*
* *

Completata così l'esposizione documentata dei risultati, riassumo ora brevemente l'interpretazione fisico-chimica delle osservate modificazioni di viscosità, che è stata oggetto di mie ricerche particolari in collaborazione con Seelich (15) nelle quali, studiando le modificazioni di η in un miscuglio Ag + tannino (che sostituisce l'Ac) osservammo per un determinato rapporto siero/tannino, un « massimo di η » dello stesso tipo di quello rappresentato nella fig. 2 e per un altro rapporto siero/tannino, rispetto al primo

molto più elevato, un « minimo di η » analogo a quello rappresentato nella fig. 3. Tra siero e tannino si verifica perciò una reazione che si esprime con le stesse modificazioni di η della reazione antigene-anticorpo. Lo studio delle curve ottenute in queste esperienze col tannino e nelle mie coi sieri precipitanti, ci ha convinti della seguente interpretazione del meccanismo fisicochimico delle descritte modificazioni di viscosità.

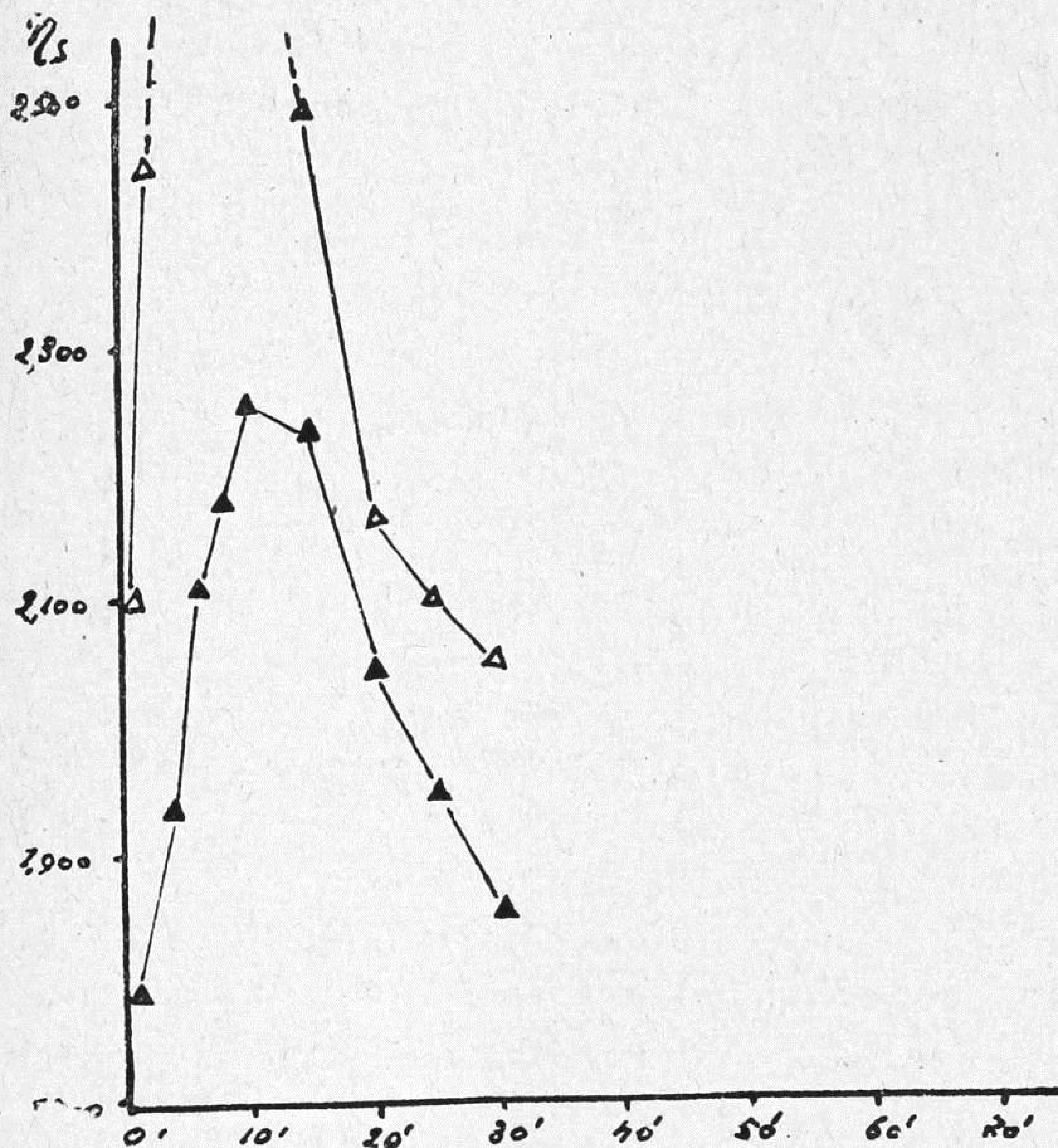


FIG. 5.

Curva	Rapp. Ag : Ac (siero puro)	Volume cc. Ag	Volume cc. Ac	Volume totale Ag + Ac
Δ – Δ	0,0015 : 1,5	0,1 siero $\frac{1}{50}$	2,0	2,1
▲ – ▲	0,0015 : 1,5	0,2 » $\frac{1}{100}$	2,0	2,2

Credemmo di poter chiamare *reazione primaria* quella che si esprime con una diminuzione (minimo) di η e che consiste verosimilmente nella formazione di complessi molecolari Ag + Ac, di natura chimica o fisico-chimica. Conseguenza di questa unione di Ag + Ac e della comparsa dei complessi, la cui solvatazione è minore rispetto ai componenti, è la liberazione di H_2O. La diminuzione di η esige infatti un aumento dell'H_2O libera rispetto a quella fissata sulle o nelle particelle dei sieri.

Chiamammo *reazione secondaria* quella che corrisponde all'aumento (massimo) e successiva discesa della η. Consiste nell'aggregazione dei vari complessi che trattengono fra di loro dell'acqua, immobilizzata come in una

spugna nelle maglie dell'aggregato, donde il grande, rapido aumento della η. La successiva diminuzione di η che coincide con la precipitazione, esprime evidentemente un fenomeno analogo a quello indicato col nome di sineresi dei gel (Kunitz (16)), di coacervazione (Bundenberg de Jong (17)). Il « minimo » di η è evidenziabile solo quando la reazione secondaria o non avviene o è differita, il chè si verifica quando il numero dei complessi Ag + Ac che si formano nella reazione primaria è troppo scarso (relativo eccesso di Ag!) o perchè nella reazione di precipitazione, secondo il rapporto quantitativo dei componenti, si formano dei complessi di composizione e solubilità diverse (Heidelberger e Kendall (18)) di cui alcuni, che si formano in presenza del citato relativo eccesso di Ag, presentano il fenomeno « minimo di η ».

Quindi riassumendo: *reazione primaria* tra Ag e Ac, di cui la diminuzione di viscosità è diretta conseguenza, per minore solvatazione del complesso formatosi. Poi *reazione secondaria* in due fasi: *la prima* di aggregazione, con imprigionamento di acqua (pseudo-idratazione) donde l'aumento di η; *la seconda* di sineresi, donde l'espressione d'acqua e la discesa della viscosità.

Nel meccanismo della reazione secondaria intervengono probabilmente un'aumentata velocità di sedimentazione delle globuline, un'aumentata sensibilità delle proteine del siero Ac agli elettroliti ed altre possibili e probabili caratteristiche delle proteine dei sieri precipitanti.

*
* *

I fenomeni che ho descritti come propri della reazione di precipitazione non le sono però esclusivi: modificazioni altrettanto notevoli della viscosità si osservano nella neutralizzazione della tossina difterica da parte del siero antitossico corrispondente. La viscosità del miscuglio Tox + At difterica, è stata studiata con la stessa tecnica che anch'io ho usato, da Lecomte du Noüy e Hamon (19).

Essi hanno osservato il fenomeno « Mx di η » in perfetta corrispondenza coi miei risultati, al rapporto Tox + At cui corrisponde la più precoce flocculazione nella reazione di Ramon (20). A prescindere da considerazioni d'ordine pratico, come la possibilità di ottenere col metodo viscosimetrico un dosaggio molto più preciso e spesso più rapido della dose saturante di At, i risultati di Lecomte du Noüy precisano alcune altre condizioni cui il fenomeno si verifica e cioè l'importanza della diluizione, la resistenza del fenomeno al riscaldamento del siero At a 56° per 10', l'ottimo di pH, situato a 7,6 circa, l'importanza dell'agitazione del miscuglio, che accelera l'aumento di viscosità. Anche in queste esperienze i fenomeni di flocculazione e di aumento di viscosità sono intimamente legati, e le misure di viscosità permettono di seguire passo passo i processi ancora sconosciuti, che si esprimono biologicamente con la neutralizzazione della tossina, mentre la comparsa della flocculazione indica solo che la reazione è giunta alla sua fase finale.

In queste ricerche sul complesso Tox + At non è stato osservato « un minimo di η »; fenomeno di cui sottolineai l'importanza, perchè è probabile espressione della prima reazione tra Ag e Ac. Come dissi, l'aumento e la discesa della η sono legati invece a fenomeni secondari, inerenti al processo

della precipitazione o della flocculazione, e tali variazioni di viscosità si verificano probabilmente sempre, in coincidenza con la comparsa di una fase nuova.

È però degno di nota che, mentre nel caso dei sieri precipitanti la dose di Ag ottima per ottenere il massimo aumento di η (Mx) è *tanto più piccola* quanto più elevato è il titolo precipitante del siero Ac, nel caso del siero antidifterico la dose di Tox ottima per ottenere il massimo aumento di η (Mx) è al contrario *tanto più grande*, quanto più elevato è il titolo antitossico del siero Ac.

Quindi proporzionalità inversa nel caso delle precipitine, diretta nel caso delle antitossine.

Si può quindi concludere che probabilmente l'aumento di η è nei due casi espressione della precipitazione o flocculazione, senza che l'uguale modificazione di η significhi uguaglianza dei processi, che alla precipitazione o flocculazione preludono. Il fatto che il rapporto fra dose ottima per il Mx di η e titolo di anticorpi sia nei due casi opposto, ci convince anzi che la « reazione primaria » è nei due casi sostanzialmente diversa.

Generalizzando e ricordando i rilievi fatti a proposito della tecnica di dosaggio delle precipitine e delle agglutinine, si concreta l'idea che la reazione di precipitazione sia, quanto a meccanismo, molto lontana dalle altre reazioni dette immunitarie, e che il termine di « anticorpo », abbia in realtà significato fisicochimico assolutamente diverso da caso a caso.

*
* *

I risultati delle misure viscosimetriche si completano con quelli citati di Eagle (12) sul meccanismo fisicochimico della precipitazione, che provano la fondatezza dell'interpretazione proposta da me e Seelich (15) delle osservate modificazioni di viscosità. Dalle ricerche di Eagle risulta che nel siero precipitante si constata un'alterazione specifica di una frazione globulinica, che acquista una enorme affinità per l'antigene corrispondente. Che il precipitato della precipitazione immunologica sia formato in gran parte a spese del siero « immune », è noto. Tale abnorme affinità delle globuline del siero Ac è forse il fatto fondamentale, primo, l'essenza stessa della « immunizzazione del siero » per cui esso acquista il carattere di « precipitante ». Probabilmente il cosidetto « titolo di Ac » altro non è che il grado di tale affinità, espressione di fenomeni elettrici e di fenomeni di superficie in parte sperimentalmente constatati da Eagle.

Che questo sia il significato fisicochimico dell'espressione « ricchezza di precipitine » sembra provato dall'inverso rapporto che lega la quantità di Ag, che dà il Mx di η, al titolo precipitante del siero Ac; infatti se il titolo precipitante è alto, basta una minima quantità di Ag perchè tutte le molecole globuliniche del siero Ac vi si accollino immediatamente, donde l'immediato enorme aumento della viscosità. La stabilità del complesso Ag + Ac è poi determinato dalla carica del film superficiale, e su questa hanno certamente influenza decisiva gli elettroliti. La formazione di un film di Ac sulle particelle di Ag è stata ampiamente studiata da vari AA. e recentemente Eagle (21) l'ha in parte verificata sperimentalmente; si tratta però di ricerche eseguite sulla agglutinazione di batteri o di globuli rossi ed ho già fatto le più ampie riserve sulla trasferibilità di concetti chimicofisici da quelle reazioni alla precipitazione.

Ammesso che il fenomeno fondamentale della « attività precipitante » di un siero sia questa nuova affinità di una sua frazione globulinica per l'Ag, i risultati delle mie ricerche consentono di descrivere le successive tappe del processo fisicochimico, che si manifesta con la precipitazione. Il primo fenomeno è la formazione del complesso Ag + Ac, meno idratato (o pseudoidratato) dei componenti, donde la diminuzione iniziale della viscosità. Si tratta di vera composizione chimica con liberazione di H_2O o di minore solvatazione? Non è possibile decidere. Comunque questi complessi Ag + Ac divengono un centro di attrazione su cui si agglomera la globulina Ac. La rapidità con cui tale agglomerazione si forma, l'intensità della affinità della globulina Ac per l'Ag, costituisce la essenza del « titolo precipitante » del siero Ac. (Si noti quanto siano sostanzialmente impropri questi termini).

Questi agglomerati visibili (intorbidamento) trattengono immobilizzata dell'acqua donde l'aumento di η. Poi compare una sineresi, che libera nuovamente H_2O donde la discesa di η verso il valore di partenza. L'azione degli elettroliti, la forte idrofobia degli agglomerati, la scarica delle superfici proteine-acqua, determina quella che è l'ultima fase della reazione, la meno interessante teoricamente, e cioè la sedimentazione degli agglomerati, la precipitazione vera e propria.

Questa schematicamente la conclusione interpretativa di queste ricerche; essa riunisce concetti in gran parte già noti ed accettati. La viscosimetria del complesso Antigene-Anticorpo ha dato però a molti di essi, accettati finora su basi puramente teoriche, sicuro fondamento sperimentale.

RIASSUNTO.

L'A. misurando col viscosimetro di Lecomte du Noüy, la viscosità di miscugli di siero di cavallo (antigene) e siero di coniglio anticavallo (anticorpo), durante lo svolgimento della reazione di precipitazione, ha osservato quanto segue:

1) il comportamento della viscosità varia profondamente col variare del rapporto quantitativo Ag/Ac;

2) quando la quantità di Ag è relativamente grande la viscosità diminuisce, tocca un minimo dopo 10'-15' dalla preparazione del miscuglio Ag+Ac e poi risale verso il valore di partenza;

3) esiste un rapporto ottimo Ag/Ac cui l'aumento di viscosità è massimo. Il valore massimo è toccato dopo 20'-30'. Si assiste poi ad un rapido decrescere di η che dopo 40'-50' dall'inizio dell'esperienza, torna al valore di partenza;

4) il massimo aumento di η tocca valori assoluti tanto più elevati, quanto più elevato è il titolo di precipitine del siero;

5) per una quantità fissa di anticorpo, la quantità di Ag ottima per il massimo aumento di η è tanto più piccola quanto più alto è il titolo precipitante del siero Ac;

6) anche per il minimo, come per il massimo di η, la quantità di Ag che da luogo al fenomeno è tanto minore, quanto più elevato è il titolo precipitante del siero;

7) il minimo di viscosità è uniforme per andamento ed intensità in tutti i sieri studiati, nonostante la grande varietà di titolo precipitante;

8) la constatazione di curve difasiche rende verosimile l'ipotesi che

Mn e Mx di η siano espressione di due processi chimicofisici distinti e successivi, nel meccanismo della reazione immunologica di precipitazione;

9) la quantità di Ag che dà il minimo di η è sempre molto più grande di quella che, per una stessa quantità di uno stesso siero Ac, dà il massimo di η. Il minimo di η non si accompagna a modificazioni organolettiche del miscuglio Ag+Ac.

Di questi fenomeni l'A. dà una interpretazione fisicochimica che, associata a quanto è già noto da altri AA., consente una fondata interpretazione del meccanismo chimicofisico della reazione di precipitazione. Il concetto di ricchezza di precipitine di un siero, il concetto di « anticorpo precipitante » sono su queste basi molto più chiari.

*
* *

Ringrazio vivamente il Direttore del laboratorio, P. Lecomte du Noüy, sia della squisita ospitalità, che dei consigli di cui mi fu largo durante l'esecuzione di queste ricerche.

AUTORI CITATI.

(1) Lecomte du Noüy P. Journ. of Gen. Physiol., 5, (1923), 429 e Catalogue du Musée, Pasteur, Strasbourg, 1923, n. 8, pag. 29.
(2) Lecomte du Noüy P. Atti del Convegno « Volta », Roma, 1933, Ed. R. Accademia d'Italia.
(3) Coppo M. Comptes Rend. Soc. Biol., 118, (1935), 1307.
(4) Id. Ibid., 119, (1935), 175.
(5) Lecomte du Noüy P. *Méthodes physiques en Biologie et en Médecine*. Ed. Baillière, Parigi, 1933.
(6) Rothmund V. Zeit. f. Physiol. Chemie,, 63, (1933), 61, 63, (1933), 192.
(7) Ostwald W. e Malss H. Koll. Zeit. 63, (1933), 61; 63, (1933), 192.
(8) Lumière A. e Meyer P. Bull. Soc. Chemie Biol., 16, (1934), 1266.
(9) Id. Id. Ibid., 17, (1935), 219.
(10) Wells G. *Les aspects chimiques de l'immunité*. Ed. Doin, Parigi, 1928.
(11) Einstein A. Annals d. Physik., 19, (1906), 289.
(12) Eagle H. Journ. of Immunology, 18, (1930).
(13) Zinsser H. Ibid., 18, (1930), 483.
(14) Doerr R. Atti del convegno « Volta », Roma, 1933, Ed. R. Accad. d'Italia.
(15) Seelich F. e Coppo M. Zeit. f., Imm. Forsch., 85 (1933), 433.
(16) Kunitz M. Journ. of gen. Physiol., 12 (1928), 289.
(17) Bundenberg de Jong. Koll. Chem., Beihefte, 29, (1929), 54.
(18) Heidelberger M. e Kendall F. E. Journ. of exper. Med., 50, (1929), 809; 58, (1933), 137; 61, (1935), 559; 61, (1935), 563.
(19) Lecomte du Noüy P. e Hamon V. Annales Ist. Pasteur, 56 (1936), 359 e Comptes rend. Acad. des Sciences, 200 (1935), 1150.
(20) Ramon G. Comptes rend. Soc. Biol., 86 (1912), 661, 711, 813.
(21) Eagle H. Journ. of Immunology, 23, (1932), 153.

TABELLA

Numero e caratteri del siero	Rapporto Ag : Ac (cc. siero puro)	Volume del miscuglio Ag : Ac in cc. (diluizione)	η_s del Miscuglio — Tempo in minuti primi delle misure di η_s: 0	2	4	6	8	10	15	20	25
Siero IV η_s non determinata.	0,4 : 1,5	0,4 + 1,5	1,685	1,740		1,780	1,815	1,850	1,875	*1,885*	1,875
T=25°(±0,02°)	0,7 : 1,5	0,7 + 1,5	1,670	1,740		1,810	1,900	1,855	2,040	2,075	2,070
Titolo pr. 1:500	0,9 : 1,5	0,9 + 1,5	1,705	1,735		1,794	1,875	1,945	2,055	2,140	2,160
Siero VII	1,5 : 0,5	1,5 + 0,5	1,935	*1,890*			*1,890*	1,895			
η_s = 1,620	0,9 : 1,5	0,9 + 1,5	1,905			1,875			1,880		1,875
T=(25°±0,02°)	0,7 : 1,5	0,7 + 1,5	1,760							1,700	1,875
Titolo pr. 1:500	0,5 : 1,5	0,5 + 1,5	1,655			1,690		1,785			1,790
	0,3 : 1,5	0,3 + 1,5	1,625					1,675	1,720	1,740	1,740
Siero VIII	0,7 : 1,5	0,7 + 1,5	1,840					1,810		1,820	1,815
η_s = 1,650	0,5 : 1,5	0,5 + 1,5	1,885			1,860		1,835	1,836	1,835	1,840
T=25° (±0,02°)	0,3 : 1,5	0,3 + 1,5	1,830			1,815		1,855	1,860		1,975
Tit. pr. 1:17·500	0,1 : 1,5	0,1 + 1,5	1,835	1,955	2,300	2,550	non misurabile				2,350
	0,0015 : 1,5	$0,1(\frac{1}{50})+2,0$	2,100	2,450	non misurabile				2,500	2,170	2,100
	0,0015 : 1,5	$0,2(\frac{1}{100})+2,0$	1,785		1,940	2,100	2,180	2,265	2,240	2,050	1,950
	0,0010 : 1,4	$0,2(\frac{1}{200})+1,5$	1,750	1,750	1,805				1,930	2,000	2,075
	0,00075 : 1,5	$1,0(\frac{1}{100})+2$	1,680		1,690			1,775	1,870		*1,930*

(1) Evidentemente il tempo in cui è stato raggiunto il Mx di η ha importanza solo quando che, a parità di Mx di η, tocca tale Mx in minor tempo.

(2) Queste cifre hanno solo valore di indice approssimativo; infatti, se l'aumento di η è molto è elevato, per il tempuscolo che intercede fra preparazione del miscuglio e misura di η; di quale rapporto Ag :Ac dà il Mx aumento di η, considerare l'andamento complessivo del fenomeno.

(3) Nella scelta del rapporto ottimo per il Mx e il Mn di η si è tenuto conto di quanto è

PROTOCOLLI

Siero *antigene* $\eta_s = 1,880$

Ag + Ac dopo la preparazione del miscuglio Ag + Ac									Variazione massima di η_s		Rapporto Ag Ac ottimo per il massimo (Mx) e il minimo (Mn) di η_s (3)
30	35	40	45	50	55	60	65	70	Tempo (1)	Valore (2)	
									20′	+ 0,200	
2,030	2,015	1.925	1,935						20′	+ 0,405	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,7}{1,5}$
2,100	1,975	1,925							25′	+ 0,355	
1,900									8′	— 0,035	Mn $\frac{Ag}{Ac} = \frac{1,5}{0,5}$
									—	—	
1,925	1,950	*1,975*	1,885						**40′**	+ 0,215	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,7}{1,5}$
1,820	1,840		1,855	1,875	*1,910*				55′	+ 0,255	
	1,755	1,765		1,775		*1,790*			60′	+ 0,165	
						1,850			10′	— 0,030	Mn $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,5}{1,5}$
1,855	1,865		1,890			1,925		*1,950*	10′ 70′	— 0,050 + 0,065	
2,050	2,110	2,175	2,215	*2,235*	2,210	2,160			50′	+ 0,105	
2,190	1,995	1,945	1,950		1,890		1,875	1,865	**10′-15′** **5′-10′**	+ 0,700 circa	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0.0015}{1,5}$
2,050									—	—	
1,850									10′	+ 0,470	
2,090	2,040	1,950	1,875	1,875					30′	+ 0,340	
	1,875		1,775	1,760					25′	+ 0,250	

la curva ha nettamente forma a campana; in tale caso è considerato ottimo il rapporto Ag:Ac

rapido, anche il primo valore (tempo, teoricamente 0, momento della preparazione del miscuglio) conseguenza, la differenza rispetto al Mx ne è diminuita È quindi fondamentale, per decidere

detto nelle note (1) e (2).

Segue TABELLA

Numero e carattere del siero	Rapporto Ag : Ac (cc. siero puro)	Volume del miscuglio Ag : Ac in cc. (diluizione)	η_s dei Miscuglio								
			Tempo in minuti primi delle misure i η_s								
			0	2	4	6	8	10	15	20	25
Siero IX	0,9 : 1,5	0,9 + 1,5	1,720		1,670			1,660		*1,650*	
η_s = 1,575	0,75 : 1,5	0,75 + 1,5	1,830	1,780	1,750		1,710	1,680	*1,675*	1,705	1,675
T=25° (±0,02°)	0,6 : 1,5	0,6 + 1,5	1,705		1,690			*1,680*	1,675	1,690	1,700
Tit. pr. 1:7000	0,3 : 1,0	0,3 + 1,5	1.645	1,620			1,630		1,625	1,625	
	0,015 : 1,5	$0{,}1(\frac{1}{5})+2{,}0$	1,600		1,600			1,610	1,625	1,635	
	0,006 : 1,5	$0{,}1(\frac{1}{10})+2{,}5$	1,625						1,835	1,990	*2,015*
	0,005 : 1,5	$0{,}1(\frac{1}{10})+3{,}0$	1,710		1,785			1,935	2,050	2,100	2,025
	0,003 : 1.5	$0{,}3(\frac{1}{100})+1{,}5$	1,530					1,625	1,7[illegible]0	1,775	*1,850*
	0,0015 : 1,5	$0{,}2(\frac{1}{100})+2$	1,750		1,750			1,825		1,925	1,955
Siero XII	1,5 : 0,15	1,5 + 0,15	2,020	1,960	1,955			*1,930*		1,940	1,945
η_s = 1,610	0,75 : 1,5	0,75 + 1,5	1,720		1,690			1,695	*1,690*	1,765	1,770
T=25° (±0,02°)	0,5 : 1.5	0,5 + 1,5	1,745		1,755				1,715	1,710	
Tit. pr. 1;5000	0,3 : 1,5	0,3 + 1,5	1,780			1,755				*1,725*	
	0 2 : 1,5	0,2 + 1,5	1,745								1,745
	0,1 : 1,5	0,2 + 3,0	1,725						1,875		2,005
	0,1 : 1,5	$0{,}3(\frac{1}{3})+1{,}5$	1,650						1,900	2,005	2,060
	0,005 : 1,5	$0{,}1(\frac{1}{10})+3{,}0$	1,650	1,825			1,870	1,885		1,890	1,915
Siero XIV	0,3 : 1,5	0,3 + 1,5	1,665			1,801		1,850		1,860	
η_s = 1,665	0,03 : 1,5	$0{,}3(\frac{1}{10})+15,$	1,550					1,785	*2,085*	1,840	1,690
T=25° (±0,02°)	0,01 : 1,5	$0{,}2(\frac{1}{10})+,3$	1,675						2,150	*2,385*	
Titolo pr. = 1 : 10·000	0,003 : 1,5	$0{,}3(\frac{1}{100})+1{,}5$		1,640		1,775		1,955	2,150	*2,190*	
Siero XVI	0,7 : 1,5	0,7 + 1,5	1,625							2,110	2,190
η_s = 1,625	0,5 : 1,5	0,5 + 1,5	1,645							1,190	
T=25° (±0,02°)	0,3 : 1,5	0,3 + 1,5	1,765					1,975		2,025	*2.035*
Titolo pr. = 1 : 1000	0,15 : 1,5	0,15 + 1,5	1,570					1,600			1,625
	0,015 : 1,5	$0{,}15(\frac{1}{10})+1{,}5$	1,690			1,625		1,650		1,690	1,695

PROTOCOLLI

Ag + Ac — dopo la preparazione del miscuglio Ag + Ac									Variazione massima di η_s		Rapporto Ag : Ac ottimo per il massimo (Mx) e il minimo (Mn) di η_s (3)
30	35	40	45	50	55	60	65	70	Tempo (1)	Valore (2)	
1,660		1,670		1,665			1,680		20′	— 0,070	Mn $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,9}{1,5}$
1,700		1,710		1,720		1,725		1,730	15′	— 0,055	
1,700	1,705	1,710		1.720	*1,730*				{ 10′ 55′	— 0,025 + 0,025	
1,625									—	0,000	
1,660			1,675	1,695	*1,700*				55′	+ 0,100	
1,960	1,820		1,690		1,665			1,635	25′	+ 0,390	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,005}{1,5}$
1,900	1,815	1,775	1,745	1,725	1,715	1,700	1,700	1,690	**20′**	+ 0,390	
1,840	1,770	1,650							25′	+ 0,320	
1,985	1,950	1,930							30′	+ 0,235	
	1,950								15′	— 0,090	Mn $\frac{Ag}{Ac} = \frac{1,5}{0,15}$
1,775	1,775	*1,780*	1,785						{ 15′ 40′	— 0,030 + 0,060	
1,710		1,705	*1,695*	1,700					45′	— 0,050	
1,740		1,750							20′	— 0,055	
		1,795		1,845		1,885		*1,945*	(dopo 90′)	(+ 0,755)	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,1}{1,5}$
2,100	2,140	*2,170*	2,150	2,080				1,860	40′	+ 0,445	
2,201	2,065			1,850		1,810		1,810	30′	+ 0,551	
	1,9k0	1,940							35′	+ 0,290	
1,925	*1,935*			1,750		1,700			35′	+ 0,270	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,01}{1,5}$
1,625	1,610	1,600							15′	+ 0,535	
2,000		1,725			1,700				20′	— 0,700	
1,730		1,755			1,650			1,660	20′	+ 0,550	
2,215	2,135		1,925		1,825		1,800	1,795	30′	+ 0,590	Mx $\frac{Ag}{Ac} = \frac{0,7}{1,5}$
2,000		1,950	1,850	1,750					25′	+ 0,270	
2,010		2,020	1,940	1,870		1,850			55′	+ 0,155	
1,645	1,675			*1,725*			1,700		—	—	
1,700		*1,750*							40′	+ 0,060	

II.

Istituto di Clinica Medica e Terapia della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Sulle modificazioni della struttura dei complessi lipo-proteici del siero da iniezione endovenosa di alcool e loro correlazioni con l'alcoolterapia endovenosa.

Dott. Luigi Travia, Assistente vol.

Lo studio dei legami lipo-proteici del siero, affrontato da Macheboeuf e Coll., ha tratto la sua origine dalle osservazioni di Hoppe-Seyler e Hardy e Gardiner (citati da Delage (1)), secondo cui l'etere non riesce ad estrarre dal siero tutti i lipidi in esso contenuti, mentre ciò si ottiene aggiungendo al siero, prima o contemporaneamente all'etere, piccole quantità di alcool.

L'esistenza dei legami lipo-proteici, ancor prima che nei lavori di Macheboeuf, aveva trovato la sua dimostrazione sperimentale, almeno per alcuni casi particolari, nei risultati delle molte ricerche compiute sui rapporti fra proteine del siero e colesterina.

Wolff e Frankenthal (2) con esperienze di elettrodialisi, Bennhold con esperienze di cataforesi (3), hanno dimostrato che la colesterina è, almeno in gran parte, legata alle globuline.

Se la gran parte della colesterina è fissata dalle globuline, il che è stato anche dimostrato dalle esperienze di precipitazione delle proteine colla salatura, eseguite da Troesengard e Kondhal (4), Lustig e Kats (5), anche le albumine fisserebbero dei lipidi. Theorell (6), che ha studiato la funzione di veicolo delle proteine del siero nei confronti dei lipidi, ha visto che, per il sangue di bue, la maggior parte della colesterina è legata alla albumina ed alla fibrina e solo il 20 % alle globuline.

Nello stesso ordine di idee sono rimasti Handowsky, Lipmann e Bosse (7) secondo cui, nel siero di coniglio, le globuline fisserebbero soltanto il 25 % della colesterina. Anche le esperienze di ultrafiltrazione frazionata di Went e Goreczky (8) dimostrano che la colesterina passa nell'ultrafiltrato sempre insieme alla albumina; Went e Farago (9), con la stessa tecnica, avrebbero dimostrato che i fosfatidi (lecitina) sono legati alla euglobulina così che considerano la euglobulina come un complesso lipoide-pseudoglobulina.

Accanto a tali ricerche di ordine chimico, la concezione immunologica della funzione aptenica dei lipidi messa in evidenza da Landsteiner e studiata da una lunga serie di Autori, ha dato la conferma indiscutibile di legami chimici o chimico-fisici fra lipidi e protidi e, per rimanere nei limiti del nostro lavoro, ricordo che Sachs e Klopstock (10) sarebbero riusciti a produrre anticorpi contro lipoidi ben definiti come lecitina e colesterina.

È partendo da questi concetti e ricordando che l'alcool rende più completa l'azione estraente dell'etere, che Macheboeuf e Sandor (11) nel 1932, hanno elaborato una tecnica di estrazione dei lipidi consistente nell'associare all'azione dell'etere quella dell'alcool aggiunto in quantità progressivamente

crescenti; hanno insomma gli AA. ottenuto, con una tecnica non attuabile sui comuni piccoli animali di laboratorio, essendo necessari circa 200 cc. di siero di sangue, le prime curve di estrazione di lipidi dal siero in funzione della concentrazione in alcool.

Successivamente Delage ha visto che le sostanze capaci di liberare i legami lipo-proteici sono quelle solubili in etere (alcool metilico, etilico, propilico, butilico, isoamilico, ecc.) e che le sostanze che, come il glicole, non sono solubili in etere non hanno azione sui legami lipo-proteici (12); avrebbe dimostrato inoltre che il pH del sistema siero-etere e quindi la carica elettrica delle proteine, non avrebbe influenza sullo stato di fissazione dei grassi (13) benchè l'esame dei suoi protocolli fatto da Coppo e Magrassi (19) ci abbia convinto del contrario.

Lo stesso Delage (14) ha messo in evidenza che sui complessi lipo-proteici giuoca un ruolo importante la così detta « età del siero »: egli ha visto infatti che la quantità di lipidi estraibile da siero tenuto in ghiacciaia si riduce, dopo un periodo di tempo oscillante da uno a tre mesi, a quantità minime.

Evidentemente, lo studio dei legami lipo-proteici del siero, ha aperto la strada ad un nuovo campo di ricerche consono alle moderne vedute della biofisica: si ricollegano, infatti, questi studi a quelli magistralmente compiuti da Lecomte du Noüy, il quale, dopo molti anni di ricerche chimico-fisiche, ha dimostrato essere la teoria colloidale del siero insufficiente per le necessità della sierologia ed ha creato il termine di « molecola del siero » ad indicarci che è solo lo studio biofisico unitario del siero che può metterci in rilievo dei dati per i quali l'indagine chimica era rimasta muta. Lecomte du Noüy ha tratto le sue conclusioni dalle esperienze condotte su siero scaldato a 56° per mezz'ora ed ha visto che a tale « temperatura critica » corrispondono perturbazioni critiche di quasi tutte le costanti chimico-fisiche del siero (15). Naturalmente tali perturbazioni delle costanti chimico-fisiche non rappresentano che lo specchio di intime, minute alterazioni della « molecola del siero », che risulterebbe, secondo il Lecomte du Noüy, di albumine, globuline, lipidi, ecc. molecolarmente dispersi ed in soluzione vera sia allo stato di combinazione più o meno fragile, sia allo stato libero o, forse, come sembrerebbe provato dalle esperienze di ultracentrifugazione alla Svedberg compiute nel 1933 da P. v. Mutzenbecher (16) tali elementi sarebbero riuniti a formare quattro gruppi distinti di grosse molecole del siero.

Delage (17), considerando che la estrazione in serie di lipidi dal siero di sangue, è capace di metterci in rilievo delle alterazioni della normale disposizione del siero stesso, ha studiato le quantità di lipidi estraibili da siero di sangue di giovenca a cui era stato innestato il vaiolo ed ha rilevato che la quantità di lipidi che si estraggono in tali condizioni patologiche è inferiore alle quantità di lipidi estraibili da siero normale.

Nella nostra Scuola Coppo e Marfori (18) hanno messo in rilievo, con esperienze su cui ritornerò in seguito, che alla « temperatura critica » del siero corrisponde una diminuzione delle quantità di lipidi estraibili a freddo e Coppo e Magrassi (19) illustrano grandi modificazioni delle strutture lipoproteiche del siero per effetto di condizioni immunitarie ed infettive.

Dati molto notevoli per quanto riguarda le modificazioni della estraibilità dei lipidi in condizioni patologiche, ci vengono dalla Scuola di M. Ascoli: D'Alessandro (20), studiando la « disponibilità » dei composti insaturi, ha dimostrato che alla scomplementazione del siero corrisponde una diminuzione

dell'estraibilità dei composti non saturi « disponibili » del siero ed ha ammesso, a chiarimento di tali risultati, che l'inattivazione renda più « stabili » i legami lipo-proteici. Partendo poi da alcune osservazioni immunologiche di Sciarra, Ninni e Molinari, Sachs e Sollazo (21), sulla produzione di un elevato potere anticomplementare che si determina in sieri contenenti anticorpi ubiquitari (sieri luetici, sieri antilecitine, ecc.), per l'aggiunta di alcool o alcool fenolato, il D'Alessandro ha studiato la estraibilità dei composti insaturi « disponibili » del siero a cui sia stata aggiunta una piccola quantità di alcool fenolato (0,1 per 1 cc. di siero) ed ha trovato un notevole aumento di tali composti operando secondo una tecnica elaborata nella Scuola di estrazione a freddo; servendosi invece del metodo di Bloor di estrazione a caldo non si hanno differenze fra il siero normale ed il siero scomplementato. L'A. mette in rilievo gl'intimi rapporti intercorrenti fra il fenomeno dell'aumento di estraibilità di lipidi e capacità a reagire per via immunologica ed interpreta il fenomeno da lui osservato dell'aumento dei composti insaturi disponibili come « fondamento concreto del concetto funzionale immunologico di disponibilità ».

Ho esposto molto diffusamente i risultati del D'Alessandro poichè le ricerche da me compiute hanno, sebbene io abbia lavorato con altra tecnica ed altra impostazione sperimentale, molta attinenza coi dati ottenuti dal D'Alessandro. Se la quantità di lipidi estraibile con l'etere dal siero aumenta per l'aggiunta di alcool e se l'estrazione dei composti insaturi « disponibili » è maggiore per l'aggiunta al siero di piccole quantità di alcool, ho pensato che la introduzione di alcool nell'organismo vivente potrebbe produrre una modificazione dei complessi lipo-proteici. In altri termini ho studiato con la nostra tecnica, la quale ci consente oltre che un'analisi quantitativa (determinazione delle quantità totali di lipidi estratti) anche un'analisi qualitativa dello stato dei complessi lipo-proteici nei confronti delle varie concentrazioni in alcool, se l'alcool possa agire sui complessi lipo-proteici anche in vivo.

Tecnica delle esperienze

Ed è seguendo tali concetti, che in conigli del peso di due, tre Kg., tenuti nelle stesse condizioni di ambiente e vitto abbiamo iniettato, ad animale digiuno da 12 ore, la seguente soluzione: alcool etilico puro (98,2 %) Merck g. 3,3 + glucosio g. 4,5 in H_2O fino a 10 cc. Naturalmente tali dosi sono, per il coniglio, dosi massimali, che noi abbiamo consideratamente adoperato desiderando ottenere degli effetti il più possibile evidenti. Il prelevamento di sangue veniva eseguito mediante incannulamento della carotide fino a dissanguamento dell'animale. Per lo studio dei legami lipo-proteici ci siamo serviti della tecnica da noi elaborata (22) ed alla quale rimando per i particolari: accennerò qui soltanto che la tecnica consiste nella estrazione eterea a freddo, in presenza di quantità crescenti di alcool, dei lipidi del siero.

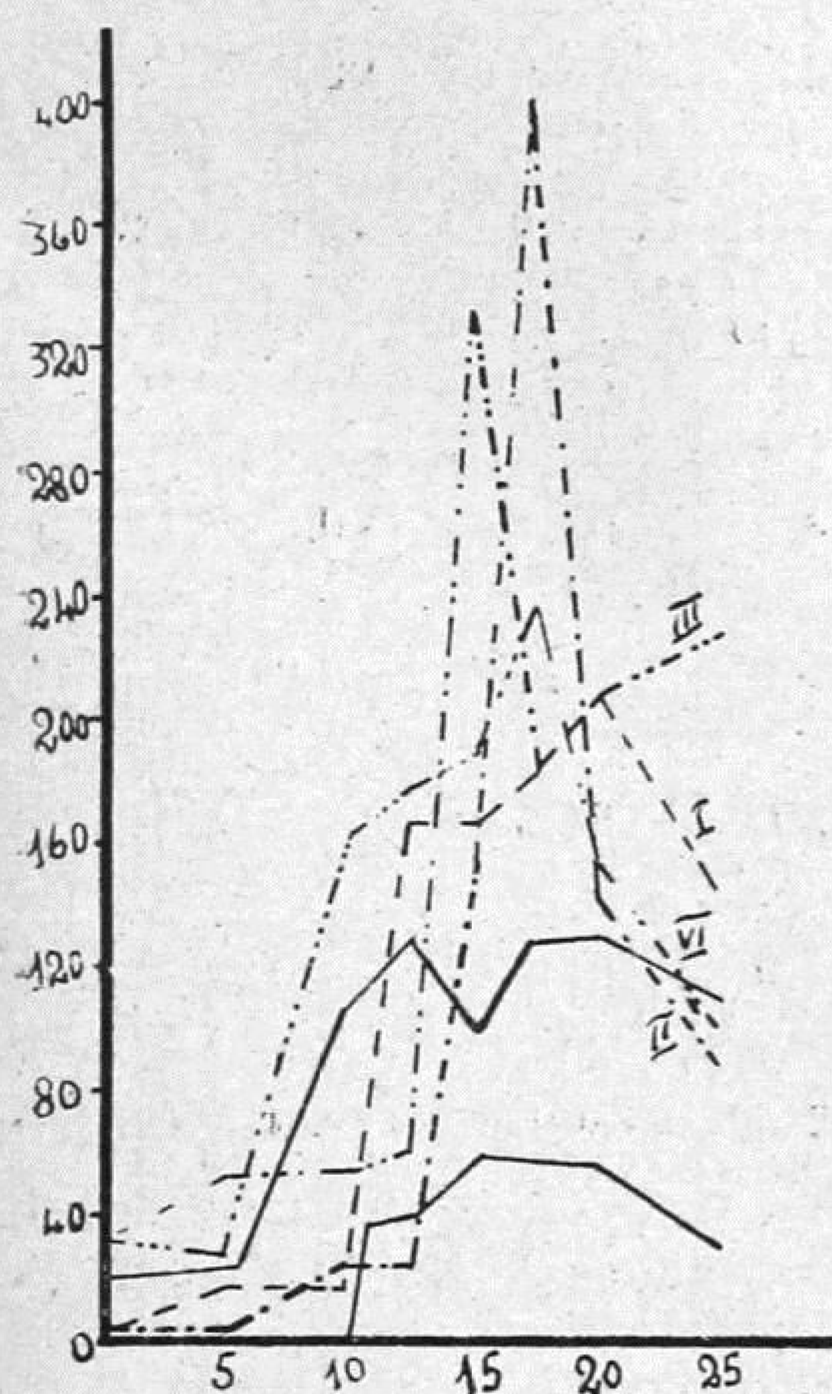
Ho studiato anche, a titolo di appendice alle ricerche sperimentali, la curva di estrazione dei lipidi in un paziente affetto da ascesso polmonare nel qual caso l'iniezione di alcool si attuava a scopo terapeutico.

Esposizione e discussione dei risultati

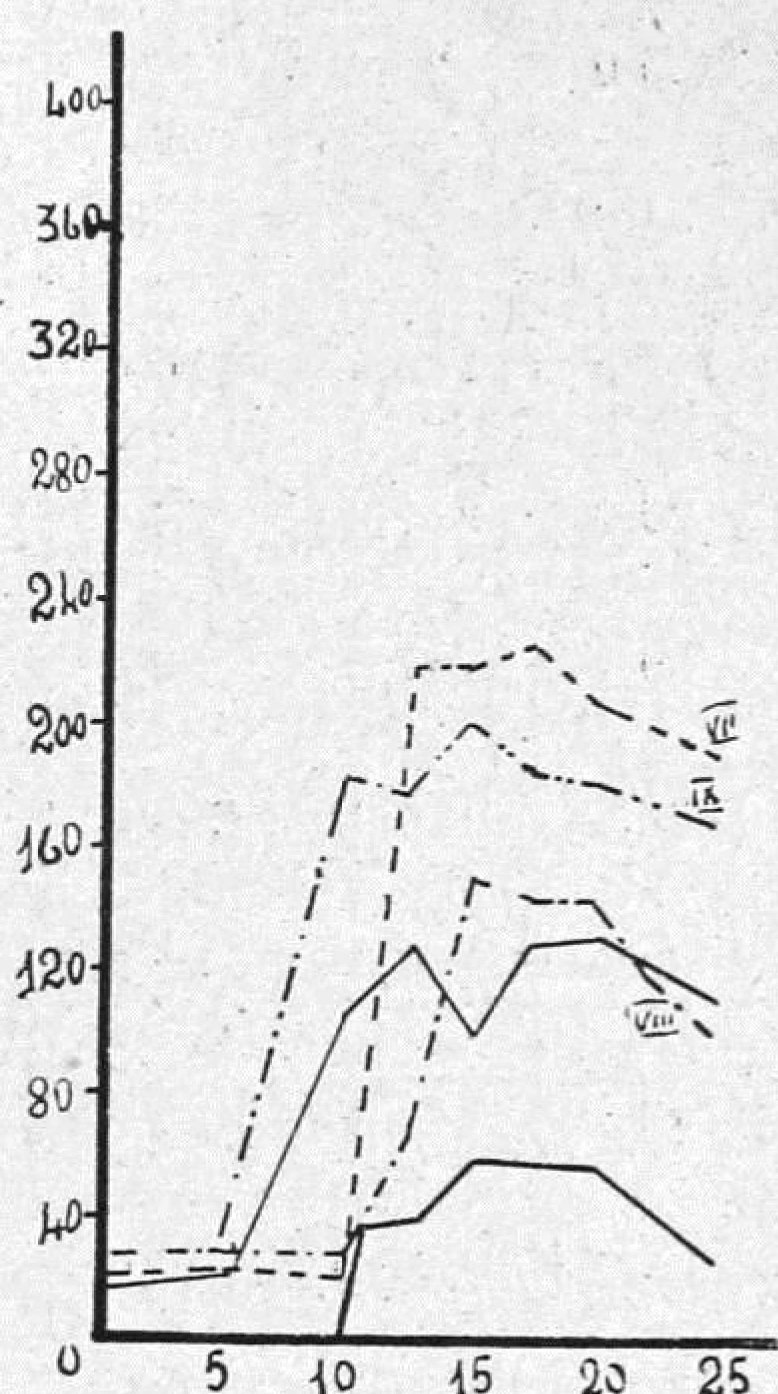
I risultati delle esperienze eseguite sono riuniti nella seguente Tabella I dalla quale risulta che la quantità di lipidi estraibile a freddo dal siero di ani-

male a cui sia stato iniettato dell'alcool endovena è maggiore della quantità di lipidi estraibile da siero di animale normale.

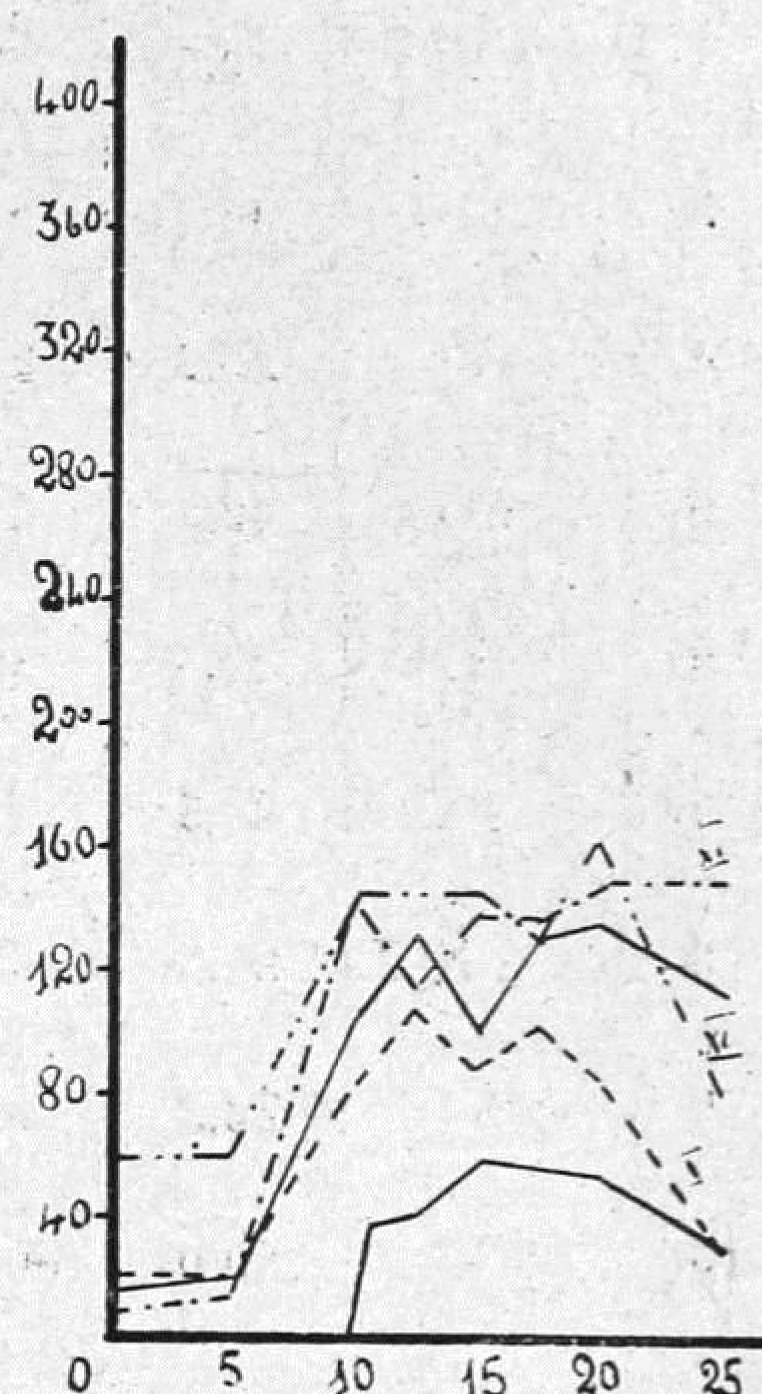
Per una migliore evidenziazione dei fatti sperimentali hc riportato i risultati in grafiche sulle quali in ascisse sono riportate le concentrazioni in alcool per 100 cc. di siero ed in ordinate la quantità in mg. di lipidi estratti da 100 cc. di siero; la superficie limitata dalle due linee a tratto unico rappresenta i limiti massimo e minimo fra cui oscillano le quantità di lipi estraibili da riero di coniglio normale. Tali esperienze controllo provengono in parte da precedenti ricerche personali ed in parte da esperienze del dott. M. Coppo alla cui cortesia devo tali dati. Per la valutazione dei risultati oltre che di tali curve di massima e minima estraibilità, mi son servito della « curva tipo » di estraibilità descritta in altro lavoro (22).



Grafica I.



Grafica II.



Grafica III.

Dall'esame delle grafiche risulta:

a) la quantità di lipidi estraibile dal siero alla concentrazione 0 % di alcool non si comporta in modo uniforme in tutte le esperienze, accanto infatti ad esperienze nelle quali i valori di lipidi alla detta concentrazione in alcool sono contenuti entro limiti normali (Esp. I, II, XI) si hanno in altri casi valori, alla stessa concentrazione in alcool, superiori a tali limiti normali.

b) l'aumento critico delle quantità di lipidi estraibili dal siero colla nostra tecnica, veniva fissato, nelle nostre precedenti ricerche eseguite su animali normali, fra le concentrazioni in alcool del 6,25 - 8,75 %: in queste nuove ricerche tale zona di aumento critico oscilla in limiti assai più ampi e precisamente fra le concentrazioni in alcool del 7-17,5 %. Si ha quindi, in alcune esperienze almeno, un netto spostamento del « punto critico dei legami tipo-proteici del siero » (22) verso concentrazioni in alcool più elevate.

Ancor prima di entrare nella discussione dei dati sperimentali, devo rilevare che nella determinazione dei limiti di oscillazione dei valori delle quantità di lipidi estraibili dal siero di animale normale ho tenuto poco conto dei dati ottenuti nell'esperienze VI, XX, XXIV nelle quali le quantità di lipidi estratti superano i 900 mg. % e dalle esperienze eseguite somministrando alcool endovena ho dato poco valore alla esperienza X nella quale la quantità

di lipidi estratti è inferiore ai 700 mg. %. È ovvio che la esclusione di dati sperimentali è se non scorretto, almeno impreciso allorquando ciò si fa per

TABELLA I.

Num. d'ordine	Numero di protocollo	mg. di lipidi estratti da 100 cc. di siero in ragione di cc. di alcool assoluto % cc. di siero								Quantità totale di lipidi estratti in mg.
		0	5	10	12,5	15	17,5	20	25	
a) Dopo trattamento con alcool endovena										
1	I	2,5	17,5	17,5	167,5	165,5	185,0	210,0	142,5	908,0
2	II	2,5	2,5	25,0	25,0	154,0	402,5	145,0	92,0	848,5
3	III	32,5	55,0	55,0	60,0	337,9	185,0	210,0	230,0	1165,4
4	VI	32,5	25,0	162,5	180,0	190,0	242,2	157,5	92,5	1082,2
5	VII	22,5	25,0	20,0	217,9	217,9	225,0	207,3	190,0	1125,6
6	VIII	27,5	30,0	30,0	67,8	150,0	145,0	143,0	90,0	683,3
7	IX	22,5	32,5	182,5	180,0	200,0	185,0	182,5	167,8	1152,8
8	X	22,5	20,0	82,5	110,0	92,5	105,0	87,5	30,0	550,0
9	XI	22,5	15,0	142,5	115,0	137,5	137,5	150,0	(150,0)	870,0
10	XII	60,0	(60,0)	145,0	(145,0)	145,0	135,0	160,0	77,5	927,5
b) Animali normali (*)										
1	V	2,5	10,0	85,0	100,0	92,5	80,0	75,0	50,0	495,0
2	VI	10,0	10,0	155,0	157,0	177,5	135,0	160,0	162,5	966,5
3	X	0	2,5	87,5	97,5	100,0	110,0	100,0	100,0	597,5
4	XI	0	0	0	105,0	(105,0)	110,0	110,0	110,0	510,0
5	XX	32,5	32,5	197,5	226,0	192,5	162,5	197,5	55,0	1096,0
6	XXIII	20,0	25,0	37,5	40,0	57,5	(57,5)	55,0	32,5	325,0
7	XXIV	2,5	10,0	115,0	130,0	112,5	127,5	130,0	107,5	804,0
8	XXV	3,5	27,5	125,0	142,5	145,0	142,5	140,0	150,0	907,0

giungere a delle conclusioni preconcette, nel caso mio invece giungo a tale determinazione con la sola riserva di limitare i dati conclusivi a ciò che sicuramente si è osservato mentre, considerando tali valori interferentesi come va-

(*) Vedi COPPO e MAGRASSI (19).

lori limiti o come dati « meno frequenti », ho la possibilità di ritornare sull'argomento per vedere quanto altri fattori individuali (razza, età), fisiologici (sesso, gravidanza), patologici (coccidiosi, nel coniglio così frequente) per rimanere nella considerazione dell'individuo *in toto*, possono avere influenza non solo su queste curve « meno frequenti » ma anche sulle curve nelle quali le quantità totali di lipidi estratti raggiungono dei valori molto elevati.

La interpretazione dei dati così schematicamente messi in rilievo è ben difficile: essa si ricollega con i problemi più delicati della intima costituzione del siero e temo quindi che saremo costretti, accettando i dati fornitici dall'esperienza, di giungere a conclusioni non definitive e che hanno solo il carattere di ipotesi di lavoro.

Una discussione unitaria dei dati non è possibile: passo perciò all'interpretazione dei singoli fatti osservati, facendo precedere un accenno alla moderna concezione della struttura del siero.

In ordine di tempo, le prime esperienze condotte sul siero nella sua unità biofisica risalgono al 1923, quando Hecht (23) studiando l'azione di sostanze scomplementanti (alcool, etere, acidi, alcali, veleno di cobra) diverse dal calore sulla Tensione superficiale del siero, ha visto che tutti questi mezzi inattivanti producono nello stesso siero una costante, riproducibile variazione di Tensione superficiale. L'Autore aveva sin d'allora messo bene in evidenza che la caduta di Tensione superficiale non è la causa dell'inattivazione, che è un fenomeno concomitante « dovuto ad una causa comune ignota che si manifesta, per l'azione di vari mezzi inattivanti, biologicamente con la perdita della funzione complementare e fisicamente con la variazione della Tensione superficiale ». Nei confronti della funzione complementare del siero, Hecht sostiene che il complemento risulta dall'insieme di molti fattori tra cui il colloide globulinico, il colloide albuminico-lipoideo, gli elettroliti.

Pur essendo in tali espressioni contenuta la moderna concezione della struttura del siero, bisogna attendere i lavori di Lecomte du Noüy per avere l'ipotesi della struttura *molecolare* del siero. Secondo tale concezione, di cui ho già esposto i concetti fondamentali, le varie molecole avrebbero una loro particolare disposizione stereochimica variante da soggetto a soggetto e che potrebbe darci ragione della specificità immunologica di ogni siero.

Macheboeuf, studiando i complessi lipo-proteici del siero, ha cercato di trarre delle conclusioni riguardanti anche la struttura delle molecole lipidoproteiche. Tale concezione deriva direttamente dalle antiche concezioni di Langmuir (24), Harkins (25), Adam (26), Leathes (27), secondo cui le molecole di una soluzione acquosa si comportano diversamente a seconda che contengano o no dei gruppi polari od idrofili ed apolari od idrofobi: mentre nell'interno della soluzione le molecole solute rimangono irregolarmente commiste, alla superficie libera dispongono i propri gruppi polari verso la parte dell'acqua e verso la superficie libera i gruppi non polari.

Adattando il Macheboeuf tale concezione ai complessi lipo-proteici, ha emesso l'ipotesi che esiste un legame chimico fondamentale fra lipidi e protidi, fatto di catene omologhe per mezzo di gruppi elenici (idrofobi); intorno a questo gruppo centrale lipo-proteico, si costituirebbe, per l'intervento dei gruppi idrofili delle molecole volti alla periferia, una zona di influenza reciproca fra acqua e funzioni idrofile in cui le molecole d'acqua fissate per idratazione e per affinità, costituirebbero una zona di protezione dei lipidi contro l'azione dissolvente dell'etere ma permeabile all'alcool.

Alla luce di tale ipotesi si può tentare una interpretazione dei fenomeni da me osservati benchè debba sin da ora rilevare che, se l'idea ed i lavori del Macheboeuf hanno segnato un progresso nelle conoscenze della chimico-fisica del siero, non è tale teoria sufficiente per rendersi conto di tutti i fenomeni da noi rilevabili.

Ad interpretazione del fatto che le quantità di lipidi estratti alla concentrazione 0 % in alcool sono superiori alla media normale, io penso che i legami fra lipidi e protidi non siano tutti della medesima intensità, sono cioè più o meno fragili e possono essere risolti da concentrazioni in alcool differenti.

Parlo di intensità e non di tipo sapendo ormai, dopo le recenti ricerche di Macheboeuf (28) che i complessi lipo-proteici sono delle vere entità chimico-fisiche: studiando egli, infatti, con tecnica sulla quale non mi intrattengo, i punti isoelettrici delle « cénapses » lipo-proteiche, ha visto che tale punto isoelettrico corrisponde a pH 5,6. Tale p. i. e. è diverso di quello delle proteine del siero e differisce anche dal p. i. e. di prodotti di adsorbimento ottenibili, come nelle esperienze di Feinschmidt (29), mettendo a contatto lecitina e protidi, nel qual caso Macheboeuf e Januszkiewicz (30) hanno ottenuto un p. i. e. intermedio fra il pH della lecitina ed il p. i. e. dell'albumina.

Fermo restando quindi tale punto, si può pensare che per l'azione dell'alcool somministrato all'animale, si abbia la liberazione dei legami lipo-proteici più fragili, ne viene di conseguenza che per l'azione successiva delle medie concentrazioni d'alcool (5,10 %) non si ha nuova liberazione di legami, che verrebbero solo attaccati da concentrazioni in alcool maggiori.

Sulle leggi che governano i legami lipo-proteici non è possibile entrare; son dei problemi questi cui oggi noi solo accenniamo e che conoscenze più profonde potranno risolvere. E sarà solo allora che potremo capire il diverso andamento delle curve da noi ottenute e variante quasi da individuo ad individuo sicchè invano abbiamo oggi cercato una interpretazione matematica delle curve, che attraverso una formula più o meno complessa potesse darci la rappresentazione assoluta del fenomeno.

Una parola a parte merita l'Esp. VIII nella quale, pur essendo la zona di aumento critico nettamente spostata verso le concentrazioni in alcool più elevate, la quantità di lipidi estratta supera di poco i valori normali.

Il siero di cui questa esperienza è oggetto, per ragioni indipendenti dalla volontà, è rimasto 24 ore in ghiacciaia prima di essere preso in esame, si potrebbe quindi supporre che la somministrazione di alcoool all'animale prima del prelevamento del sangue, avesse accelerato notevolmente quel fenomeno, cui ho già accennato, e messo in evidenza da Delage, dell' « età del siero ».

Altro fenomeno sul quale bisogna richiamare l'attenzione è quello della « gelificazione » del siero. Nella nostra nota di tecnica avevamo accennato che alle concentrazioni in alcool elevate corrisponde un intorbidamento del siero che resta dopo l'estrazione. In queste esperienze abbiamo osservato ancora tale fenomeno ed anzi abbiamo notato uno spostamento dell'inizio della « gelificazione » verso le concentrazioni in alcool minori: tali rilievi abbiamo riunito nella unita Tab. II. Molto interessante trovo poi il fatto che, nel corso di queste ultime esperienze ad un intorbidamento precoce del siero corrisponde, pur senza un criterio di assoluta dimostrabile proporzionalità, una minore quantità di lipidi estraibile. Sebbene i due valori quantità di lipidi estratti e grado di intorbidamento del siero abbiano una stretta correlazione, non è possibile

stabilirne rapporti di causa ad effetto se, cioè, il precoce intorbidamento del siero privo di lipidi è lo specchio di una naturale povertà del siero stesso in complessi lipo-proteici che vengono liberati anche a concentrazione modesta di alcool o se per l'azione dell'alcool si ha un aumento del volume molecolare sino ad una aggregazione e successiva « gelificazione » delle singole molecole del siero; gelificazione che non rende possibile l'azione dell'etere sui complessi lipo-proteici, che in tal modo, verrebbero protetti.

TABELLA II.

N. d'ordine	N. di protocollo	Grado di intorbidamento del siero privo di lipidi corrispondente a cc, (1) di alcool °/₀ cc. di siero							
		0	5	10	12,5	15	17,5	20	25
a) Dopo trattamento con alcool endovena									
1	I	1	1	3	1	1	2	4	4
2	VII	2	2	3	2	2	3	4	4
3	VIII	2	2	2	2	3	4	4	4
4	IX	1,5	1	1	1	1	1	1	4
5	X	1,5	1,5	3	1	1,5	2	3	4
6	XI	1	1	1,5	1,5	2	3	4	(4)
7	XII	1	(1)	1	(1)	1,5	1,5	2	4
b) Animali normali									
1	IX	1,5	1	2	1	1,5	2	3	4
2	XI	1	1	1,5	1	(1)	1	2	3
3	XX	1.5	1	1	1	1,5	2	3	4
4	XXIII	1	1	1	1	2	2	3	4
5	XXIV	1	1	1	1	1	1	2	3
6	XXV	1	1	1,5	1	1	1	2	3

Un ruolo importante potrebbe avere il N. d'etere (2) messo in evidenza da Seelich (31) della Scuola di Lecomte du Noüy: nel caso nostro potremmo parlare, per deficienza di indagini in tal senso, di un abbassamento di tale N. d'etere. Di tutte queste possibili ipotesi di lavoro, sembrerebbe a me più probabile quella che l'alcool, determinando una modificazione di volume delle molecole del siero eserciti un'azione di protezione sui legami lipo-proteici: in questo senso parlano le già accennate esperienze di Coppo e Marfori (18) sulla viscosità del siero privo di lipidi. Secondo tali esperienze si ha un aumento della viscosità specifica del siero via via che si passa alle concentrazioni in alcool più elevate.

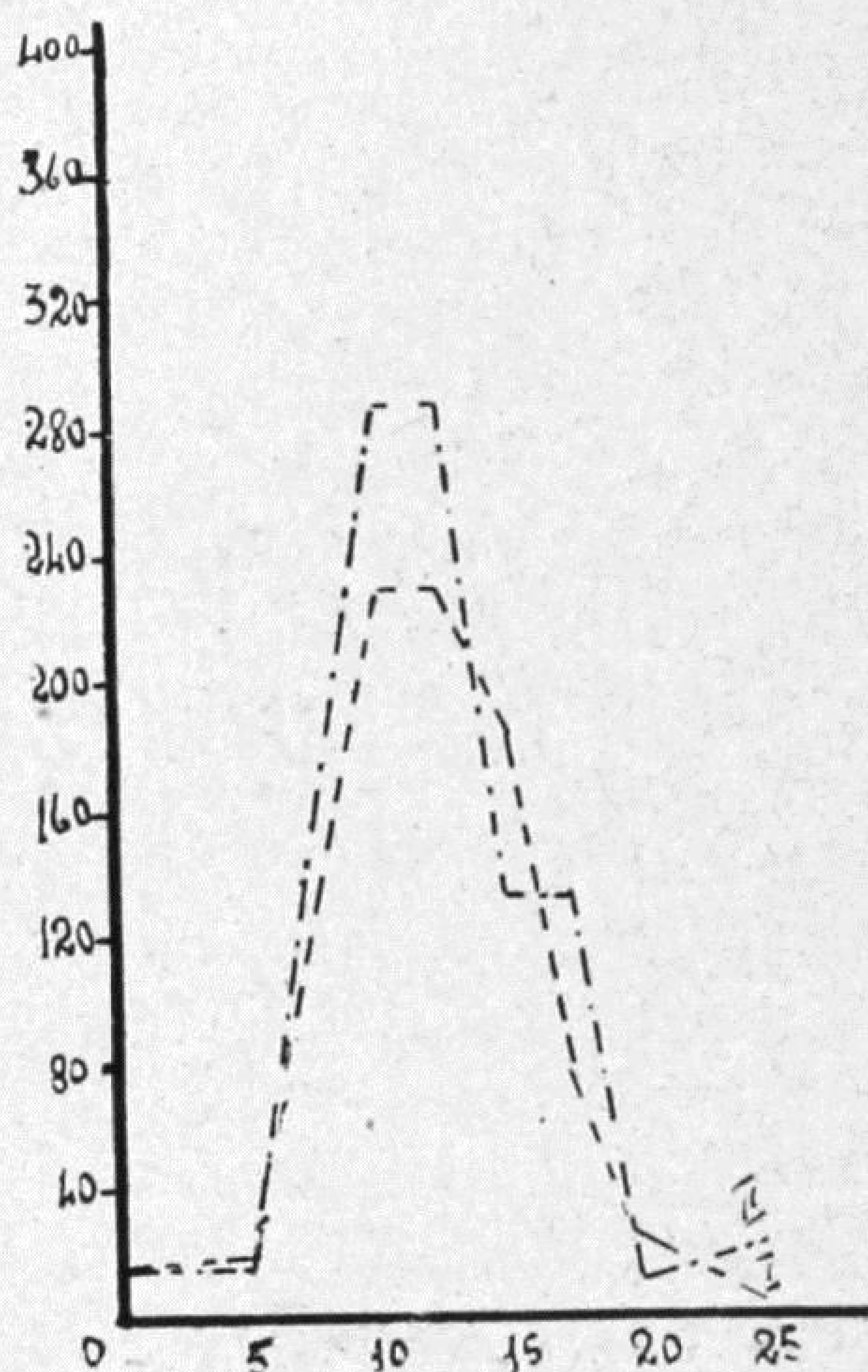
(1) I numeri indicano il grado di intorbidamento: esattamente a 0 corrisponde siero limpido, perfettamente omogeneo, a 4 corrisponde la completa gelificazione.

(2) SEELICH indica col nome di N. d'etere il numero di cc. di etere che una soluzione può fissare senza perdere le sue proprietà fisiche ed organolettiche. Nei confronti della temperatura critica del siero SEELICH ha trovato una caduta notevole di tale N. d'etere.

Oltre all'importanza immunologica cui accennai lo studio dei complessi lipo-proteici può trovare applicazione in qualche campo della terapia. Ed è con tale idea che, avendone avuta la possibilità, ho studiato la curva di estrazione dei lipidi in un paziente affetto da ascesso polmonare che è stato sotto la nostra osservazione clinica.

Tralascio completamente l'esposizione del caso clinico poichè non è nei confronti della clinica dell'ascesso che ho fatto tale esperienza.

L'esperienza è stata eseguita prima e dopo la somministrazione di alcool: i dati delle esperienze sono riuniti nella unita grafica IV per la cui compila-



GRAFICA IV.

zione ho seguito i criteri già esposti. Già la curva di estrazione dei lipidi ottenuta prima della somministrazione di alcool (curva 1ª) presenta dei caratteri anormali (aumento delle quantità di lipidi estratti) dipendenti probabilmente dallo stato di infezione e di malattia (19): nei confronti poi della curva ottenuta dopo somministrazione terapeutica di: alcool etilico gr. 7 + glucosio gr. 9 in H_2O fino a 20 cc. è da notare un aumento delle quantità complessive dei lipidi estratti (curva II).

Naturalmente questa unica esperienza non ci consente di trarre delle conclusioni sui rapporti fra alcoolterapia endovenosa e complessi lipo-proteici possiamo ora solo dire che, in armonia anche colle esperienze eseguite nella nostra Clinica da Pozzi e Belleli (32) i quali hanno notato esserci un aumento del potere battericida del sangue per lo streptococco e per il bacillo di Eberth degli individui sottoposti all'alcoolterapia endovenosa; la somministrazione di alcool produce delle profonde modificazioni del normale equilibrio chimico-fisico con probabili conseguenze sullo stato immunologico dell'individuo. In che consistano tali modificazioni che noi rileviamo sia con metodi sierologici che con metodi chimico-fisici non è possibile dire: solo è da ricordare che secondo Kosakai e Huntoon (33) sarebbero le agglutinine delle sostanze di natura lipoide: se anche per le batteriotropine fosse dimostrabile una tale analogia colle sostanze lipidiche potremmo certamente pensare che l'alcool terapia endovenosa abbia il suo meccanismo di azione in una liberazione dai com-

plessi lipo-proteici, di lipidi che in particolari condizioni assumerebbero la funzione immunologica di batteriotropine.

Conclusioni

Concludendo:

1) La somministrazione endovenosa di alcool etilico produce nell'animale da esperimento (coniglio) una liberazione di legami lipo-proteici manifestantesi con un aumento delle quantità di lipidi estraibili a freddo; probabilmente l'azione dell'alcool immesso nel torrente circolatorio, produce già *intra vitam* una liberazione dei legami lipo-proteici più fragili.

2) Per l'introduzione di alcool nelle vene dell'animale, si ha uno spostamento della zona di aumento critico delle quantità di lipidi estraibili verso le concentrazioni in alcool più elevate.

3) Il siero a cui siano stati estratti i lipidi, presenta l'inizio della zona di intorbidamento macroscopicamente dimostrabile, a concentrazioni in alcool meno elevate del siero normale.

4) Nei confronti della terapia alcoolica di alcuni stati morbosi si può pensare che con la liberazione di lipidi dai loro complessi si vengano a determinare delle nuove proprietà del siero che acquista nuovi o più elevati poteri difensivi.

RIASSUNTO.

L'A., con tecnica elaborata nella Scuola, ha studiato il comportamento dei legami lipo-proteici nel siero di sangue di coniglio a cui sia stato somministrato alcool endovena ed in un paziente affetto da ascesso polmonare nel qual caso la somministrazione di alcool veniva effettuata terapeuticamente.

In seguito alla somministrazione di alcool l'A. ha notato un aumento delle quantità totali di lipidi estraibili dal siero di coniglio. Un aumento dei lipidi estraibili è stato anche notato nell'esperienza condotta nel p. affetto da ascesso polmonare, sicchè l'A. pensa, come ipotesi di lavoro, di poter attribuire a tale risoluzione di legami lipo-proteici gli effetti benefici osservabili in terapia in seguito alla somministrazione di alcool.

BIBLIOGRAFIA

(1) Delage B. Bull. Soc. chim. biol., 17, 1935.
(2) Wolff e Franketha l. Krkhtforsschg., 1, 1935.
(3) Bennold. *Mediz. Kolloidlehre.* Steinkopf, Dresda, 1935, pag. 474.
(4) Troesengard N. e Kondhal. Hoppe-Seyler Ztschr., 153, 1926; 157, 1926.
(5) Lustig e Kats. Biochem. Ztschr., 231, 1931.
(6) Theorell. Ibid., 233, 1930.
(7) Handowsky, Lipmann e Bosse. Pflügers Arch., 210, 1925.
(8) Went e Goreczky. Biochem. Ztschr., 239, 1931.
(9) Went e Farago. Ibid., 230, 1931.
(10) Sachs e Klopstock. Ibid., 159, 1925.
(11) Macheboeuf e Sandor. Bull. Soc. chim. biol., 14, 1932; R. Ac. Sci., 191, 1931.
(12) Delage. Bull. Soc. chim. biol., XVIII, 1936.
(13) Delage. Ibid., XVIII, 1936.
(14) Delage. Ibid., XVIII, 1936.
(15) Lecomte du Noüy. *La temperature critique du sérum.* Hermann et C., Paris, 1936.
(16) Mutzenbecher. Biochem. Ztschr., 266, 1933.
(17) Delage. Bull. Soc. chim. biol., XVII, 1935.
(18) Coppo e Marfori. Annali d'Igiene, 1937.
(19) Coppo e Magrassi. Annali d'Igiene, 1937.
(20) D'Alessandro. Boll. Soc. biol. sper., 11, 1936; Bioch. Terap. sper., 24, 1935.

(21) SARCHS e SOLLAZZO. Cit. da (20).
(22) COPPO, TRAVIA, GUALANDI. Diagn. Tecn. Lab., 7, 1936.
(23) HECHT. Ztschr. f. Immunität, 36, 1923.
(24) LANGMUIR. Journ. Am. Chem. Soc., 38, 1916.
(25) HARKINS. Jour. Am. Chem. Soc., 39, 1917.
(26) ADAM. Physic a. chem. of surfaces, Oxford, 1930.
(27) LEATHES. Lancet, 1925.
(28) MACHEBOEUF. Bull. Soc. chim. biol. XIX, 1937.
(29) FEINSCHMIDT. Biochem. Ztschr., 38, 1912.
(30) MACHEBOEUF e JANUSKIEWICZ. Bull. Soc. chim. biol., XIX, 1937.
(31) SEELICH. Ann. Inst. Pasteur, LII, 1934.
(32) POZZI e BELLELI. Policlinico (Sez. Prat.), 6, 1936.
(33) KOSAKAI e HUNTOON. Cit. da VIALE: *Fisico-chimica biologica*, U.T.E.T., 1930.

Al dott. M. COPPO, che mi ha consigliato le presenti ricerche e che ne ha diretto la esecuzione, esprimo il mio ringraziamento più vivo.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA DI ROMA
Direttore: Prof. Sen. NICOLA PENDE.

Ricerche sul protaminato di insulina.

Dott. FRANCO INTRONA, assistente.

Un dato è sempre riuscito difficile nella terapia fisiopatogenetica sostitutiva dell'ormone delle isole di Langherans ed è quello per cui non c'è stato fino ad ora possibile di produrre le condizioni di una immissione in circolo graduale e prolungata dell'insulina.

Si era cioè richiamata l'attenzione su taluni incidenti che con varia frequenza incorrevano nella pratica di questa terapia e che avevano legate le mani a molti medici; l'insorgenza di ottundimento, cefalea, capogiri, sudorazioni profuse, sete d'aria o sensazioni crampiformi, fino al delirio ed al coma è a tutt'oggi sin troppo presente a chi si appresta all'insulinoterapia.

Era inoltre riuscito agli autori francesi di dimostrare come essenzialmente la reazione individuale all'apporto di insulina, se da un lato aveva buon giuoco sul metabolismo glicidico (insulino sensibilità) aveva d'altra parte rivelato un comportamento nullo (insulino resistenza) o addirittura dannoso (insulino instabilità) in altri casi.

A prescindere dai due primi punti è interessante ai fini di questo lavoro richiamare l'attenzione su quei pazienti che sottoposti a somministrazioni a volta per nulla eccessive di insulina (in un caso di Rosenthal si ebbe coma iperglicemico mortale dopo somministrazione di otto unità internazionali di insulina) hanno presentato oscillazioni notevolissime del tasso glicemico, sino all'installazione della sindrome ipoglicemica, sino al coma (Mauriac).

Ad un'altra considerazione l'osservazione dei casi sottoposti ad insulino terapia aveva portato. Si era cioè pensato quanta poca somiglianza vi era fra la coartazione brusca ed improvvisa del ricambio carboidrato in seguito all'apparato massivo dell'ormone pancreatico, e la regolazione metabolica fisiologica.

Sono state quindi impostate ricerche che si proponevano di dare all'azione farmaco-dinamica dell'insulina un effetto prolungato e duraturo; si

è quindi associata l'insulina ad emulsioni di olio di oliva (Leyton), metacolesterina, elpina, mirosina, con mucillagine gommosa (Burgess, Campbell, Osman, Payne, Poulton), con sospensione di gelatina, con sostanze vaso costrittrici (Andersen, Clausen), ma sempre con effetti trascurabili od incostanti. È merito degli AA. tedeschi di avere per i primi fissata l'attenzione sull'associazione della lecitina all'insulina.

Qui le ricerche sarebbero univoche, nel senso che mentre nei normali alla somministrazione di questo preparato succederebbe una crisi iperglicemica transitoria, nei diabetici tale reazione verrebbe a mancare e l'ipoglicemia sarebbe più duratura e profonda.

Interessanti sono al riguardo i risultati, cui sono giunti Hagedorn ed i suoi collaboratori allo Steno Istituto di Copenhagen.

Ricerche preliminari avevano mostrato a questi AA. che era possibile combinare l'insulina con un gruppo basico in modo che la combinazione ottenuta avesse uun punto iso-elettrico (cioè un pH di solubilità minima) più riavvicinato al pH degli umori dell'organismo di quello del cloridrato d'insulina abitualmente impiegato. In queste condizioni, l'insulina agirebbe in quanto acida, mentre che nel cloridrato d'insulina essa agisce come base.

Per realizzare una tale combinazione, diverse sostanze sono state sperimentate, istoni, globine, e infine delle protamine; queste ultime le mono-protamine in particolare sono state le sole a dare un composto dotato di caratteri di solubilità che giustificano degli esperimenti clinici e questo nuovo composto il protaminato di insulina.

Le protamine sono dal punto di vista chimico, delle combinazioni di acidi aminici contenenti una o più sostanze, lisina arginina, e istidina. Combinando il cloridrato d'insulina abituale (a pH 2,5 in soluzione) con una protamina estratta dallo sperma di « salmo iridius », Hagedorn ha ottenuto un composto che ha il suo punto di solubilità minima a pH 7,3, cioè sensibilmente vicino a quello del plasma normale.

L'insulina così precipitata dal suo cloridrato con una monoprotamina, e convenientemente tamponata con del fosfato di sodio, è relativamente insolubile negli umori dell'organismo. Allorchè il compito è iniettato sotto cute, è distrutto lentamente e l'insulina attiva messa in libertà in uno spazio di tempo relativamente lungo, che permette un'azione più prolungata e più profonda sul ricambio dei carboidrati.

La quasi totalità delle osservazioni sperimentali e cliniche che riguardano il protaminato d'insulina appartiene alla letteratura danese e americana.

Le difficoltà pratiche di procurarsi tale mezzo e le scarse quantità di farmaco messe volta a volta a disposizione dei vari sperimentatori rendono ragione della poca chiarezza che circonda al giorno d'oggi questo argomento, e ci spiega perchè i pochi dati che abbiamo sono anche a volta incostanti.

Hagedorn H. C., Jensen B. N., Krarup N. B., Wodstrup I. hanno per i primi stabilito che l'insulina protaminica era relativamente insolubile nei tessuti, così chè veniva ostacolato il suo assorbimento e corrispondentemente prolungata la sua azione.

Essi hanno dimostrato che riesce così più agevole il compenso nei casi di diabete grave; inoltre si riesce così a limitare notevolmente le brusche oscillazioni del tasso glicemico.

Migliori risultati sono stati ottenuti addizionando alla somministrazione d'insulina ordinaria al mattino la protaminica a sera o con la iniezione due

volte al giorno del protaminato d'insulina. Fu così possibile in molti casi giungere ad una somministrazione unica del protaminato d'insulina e successivamente a limitare le unità d'ormone somministrato.

Krarup ha poi raccolto più dettagliatamente i risultati di questo studio. A risultati concordanti sono giunti Dogliotti, Caccuri, Lolli e Ballatore.

Root H. F., White Priscillla, Marble e E. H. Stotz hanno confermato le osservazioni degli AA. danesi. Le fluttuazioni del tasso glicemico erano meno frequenti e le reazioni ipoglicemiche, largamente evitate.

Quando questi AA. hanno comunicato le loro esperienze queste erano limitate a quindici casi, successivamente Root in una comunicazione personale ha confermato questi risultati sulla base di un materiale di più di 80 pazienti. L'associazione protamino-insulina rimane attiva per un periodo di quattro settimane. Gli AA. confermano i dati della scuola di Hegedorn quando consigliano l'uso nella maggioranza dei casi d'insulina normale al mattino e della nuova insulina per l'iniezione della sera.

Agli stessi risultati sono giunti Lawrence e Archer: questi AA. hanno visto che il protaminato d'insulina agisce più lungamente dell'insulina ordinaria ed una dose generosa può agire per più di due giorni. Non si riesce a compensare l'iperglicemia alimentare con somministrazione di protaminato d'insulina ma d'altro lato i sintomi d'ipoglicemia sono meno imponenti di quelli che l'ordinaria insulina dia sua pure allo stesso valore glicemico. Suo campo d'azione è quello dei diabeti gravi, con oscillazione ampia della glicemia ed a marcata tendenza chetonica. È da sperare che si possa giungere alla composizione di un composto di insulina e di protaminato di insulina che ne riassuma i vantaggi e ne elimini le deficienze.

Randall G., Edwin, Kepler, R. G. Sprague, B. Blum, A. E. Osterberg, Russel e M. Wilder hanno confermato che l'effetto immediato dell'insulina protaminica è più blando di quello dell'insulina comune. Quando il farmaco è usato da solo e dato come singola dose prima del pasto, compare talvolta glicosuria nei primi giorni, ma quando la dose è debitamente fisssata il livello della glicemia nelle mattine successive diminuisce stabilmente anche nel senso di una attenuazione dell'effetto iperglicemico dell'alimentazione tanto che si è riuscito anche in casi molto gravi di diabete a giungere al perfetto compenso. Somministrazione di piccole dosi di insulinea comune addizionale alla terapia protammino-insulinica, favoriscono un più rapido ritorno alle condizioni di compenso. Naturalmente le due insuline non vanno mai mescolate nella stessa siringa, nè le iniezioni eseguite nello stesso punto.

Nei casi meno gravi non è stato necessario continuare la somministrazione di insulina comune oltre i primi giorni, mentre ad essa si è dovuti ricorrere nei casi gravi con tendenza particolarmente sviluppata a valori glicemici alti.

L'insulino terapia normale resta il trattamento di assoluta elezione là dove è desiderabile un'azione pronta, come per il trattamento dell'acidosi. È notevole l'osservazione di questi AA. che hanno visto come in molti casi basti una somministrazione unica di protaminato d'insulina per mantenere il compenso; il controllo dietetico ne risulta altresì favorevolmente influenzato nel senso di una minore rigidità.

T. Irod, Bennet e A. Morton Gill hanno dimostrato anche per il diabete giovanile (in quattro casi dai 10 ai 13 anni) che il protaminato d'insulina

permetteva di ridurre la quantità giornaliera di unità di ormone iniettato con scomparsa completa della glicosuria. Non è stato mai necessario ricorrere a più di due somministrazione al giorno, non sono state mai notate reazioni patologiche di qualche entità.

I pazienti notavano miglioramento dello stato subiettivo generale e non si sono mai lamentati di disturbi di sorta. Unica difficoltà anche qui è costituita, dal punto di vista farmacologico, dal dosaggio delle quantità volta a volta iniettate.

A risultati contraddittori e poco univoci sono giunti Labbè e Boulin: però il materiale preso in considerazione è troppo scarso e gli AA. stessi lo ammettono quando affermano, che probabilmente più interessante tale ricerca sarebbe riuscita, qualora fosse stato loro possibile esaminare oltre che un maggior numero di casi sopra tutto quei pazienti insulino-instabili che sembrano particolarmente influenzabili con questa terapia.

Max Vauthey ha lumeggiato l'importanza di questi concetti di fronte alla terapia del diabete insulino sensibile, insulino resistente, insulino instabile.

* * *

A generalizzazioni e conclusioni definitive gli AA. non sono ancora giunti nè le conclusioni tratte mi sembrano sgorgare con sufficiente chiarezza dall'esame fatto nella letteratura allo stato attuale della questione.

Materiale clinico molto vario, metodi d'indagine troppo diversi, sostanza in esame quasi per tutti molto scarsa, permettono però di tirar fuori un dato anche per l'autorità degli AA. che l'hanno per primi affermato e che altri hanno poi a più riprese consolidato: il fatto che sia così possibile giungere a moderare e prolungare il meccanismo d'attacco dell'insulina sul metabolismo glicindico dei diabetici. È stato così rinverdito questo lato della questione dell'insulino terapia per cui in breve tempo e da ogni parte, come si è visto si sono succeduti con particolare frequenza contributi sperimentali e clinici.

Le ricerche da me eseguite si basano su un gruppo di diabetici di varia gravità già da tempo sottoposti a controllo clinico presso l'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica. È stato così studiato l'andamento del ricambio glicidico sotto l'influenza della nuova combinazione protamina insulina nei confronti dell'insulina comune (*).

Ho eseguito la prova basata sul principio di Radoslaw nello studio delle ipoglicemie postinsuliniche nei diabetici, secondo la modificazione di Raab; venivano cioè iniettate sotto cute venti unità per sorte d'insulina; i prelevamenti si susseguivano dopo 15, 30, 60, 120, 180, 240 minuti primi dall'iniezione; a digiuno era precedentemente prelevata la prima glicemia; dosaggio con il micrometodo II di Bang.

Al fine di poter paragonare i risultati da me ottenuti ho considerato le ricerche a tutt'oggi esistenti nella letteratura, impostate in questo senso ed eseguite con questa tecnica e posologia nei diabetici.

È interessante così notare come Penson e Wohl abbiano ottenuto il valore glicemico più basso circa due ore dopo l'iniezione d'insulina; si aveva poi una fase ascendente molto lenta.

(*) Ringrazio la « Degewop » che ha messo a mia disposizione notevoli quantità di insulina protaminica.

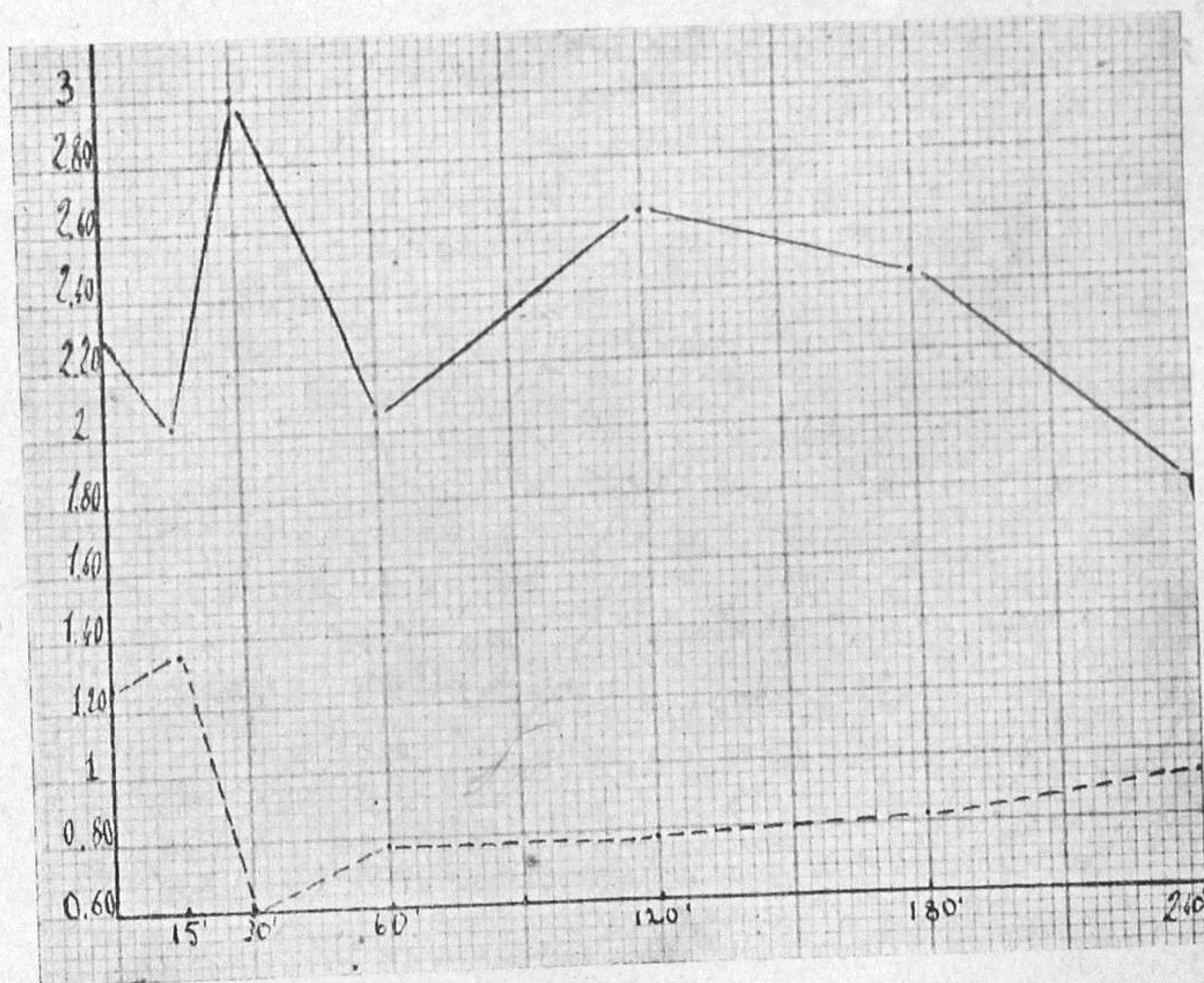
Postranechy ha notato, che, tranne nei casi di lieve entità, si ha nelle 4 ore successive all'iniezione sottocutanea di 20 unità di insulina una diminuzione media di milligrammi 114 % nelle forme lievi di milligrammi 68 % e nei casi di media gravità di milligrammi 124 %; in un caso di diabete giovanile acidosico si è avuto un abbassamento della glicemia di milligram- 275 %.

Risulta comunque confermato da Castagnou che usando la via ipodermica si ottengono curve ampie più che nel caso dell'iniezione endovenosa di insulina e spesso le due linee (discendente o di assimilazione, ascendente o di restaurazione) (Noorgard Thayssen) si uniscono secondo un angolo poco acuto e spesso rotondeggiante. Spesso si è avuta iperglicemia iniziale che ha talvolta superato il tasso normale.

A me interessava tener conto ai fini del mio lavoro della glicemia iniziale, della esistenza o meno di una fase iperglicemica preipoglicemica, della glicemia minima, dell'abbassamento glicemico totale (cioè la differenza tra il tasso iniziale ed il più basso) del tempo in cui veniva raggiunta la glicemia minima, della durata dell'ipoglicemia considerando il valore più basso osservato seguito da un aumento sia pure lieve anche se successivamente si avesse un altro valore di poco inferiore.

Caso *I*. — Ettore B., 55 anni, Foligno. Da quattro anni circa, diabetico.
Glicemia a digiuno alla prima osservazione 1,25 ‰.
Glicosuria 35 ‰.

Curve glicemiche post-insuliniche.

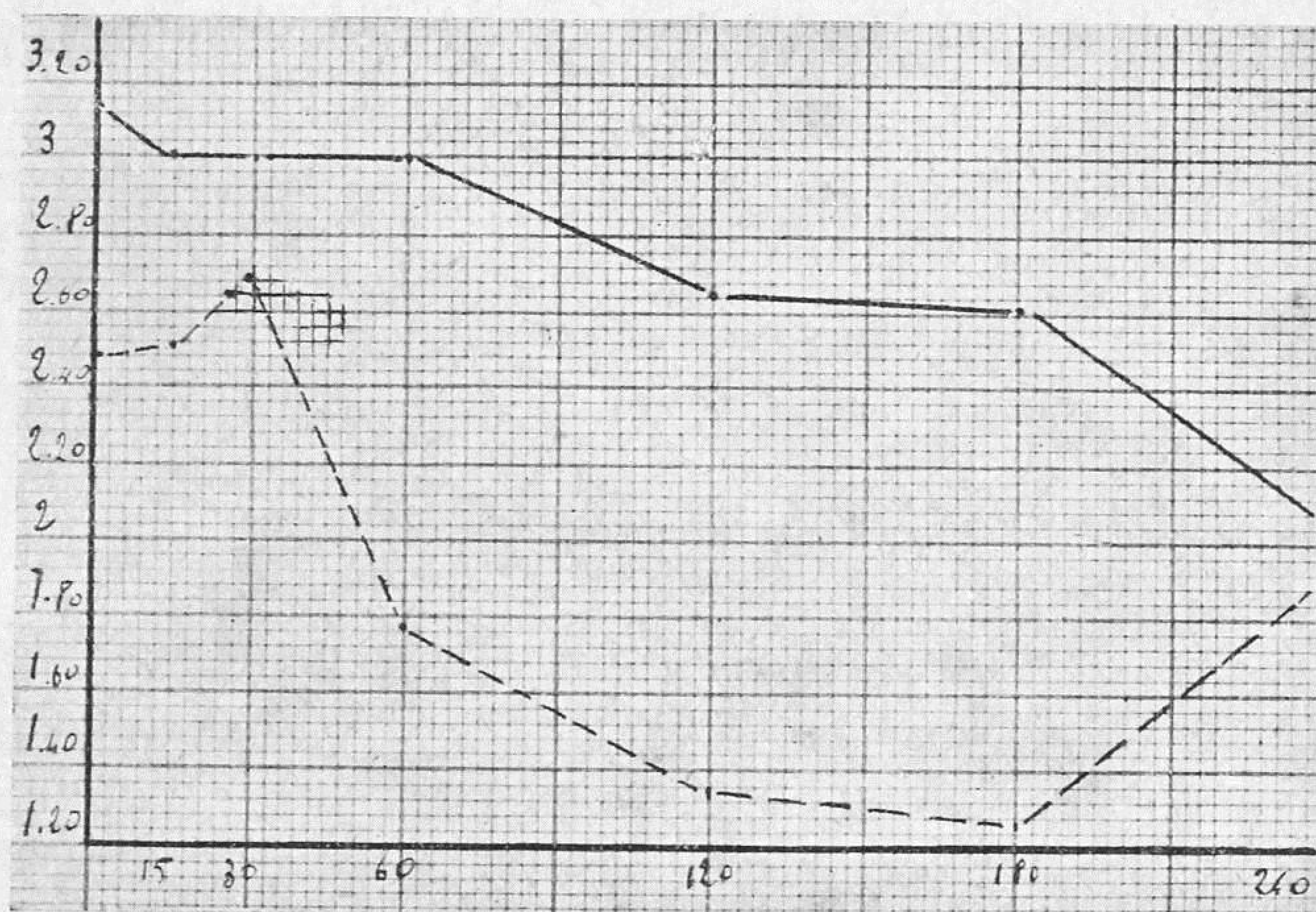


— — — — insulina normale.
———— protaminato di insulina.

Con 20 u. di insulina normale		Con 20 u. di protaminato di insulina	
a digiuno . . .	1,28	a digiuno . . .	2,28
dopo 15' . . .	1,32	dopo 15' . . .	2,03
» 30' . . .	0,60	» 30' . . .	3 —
» 60' . . .	0,75	» 60' . . .	2,10
» 120' . . .	0,75	» 120' . . .	2,67
» 180' . . .	0,82	» 180' . . .	2,42
» 240' . . .	1,10	» 140' . . .	1,57

Caso II. — Augusta C, 58 anni, Roma. Da sei anni circa diabetica.
Glicemia a digiuno il 1° giorno 2,53 ‰.
Glicosuria 42 ‰.

Curve glicemiche post-insuliniche.

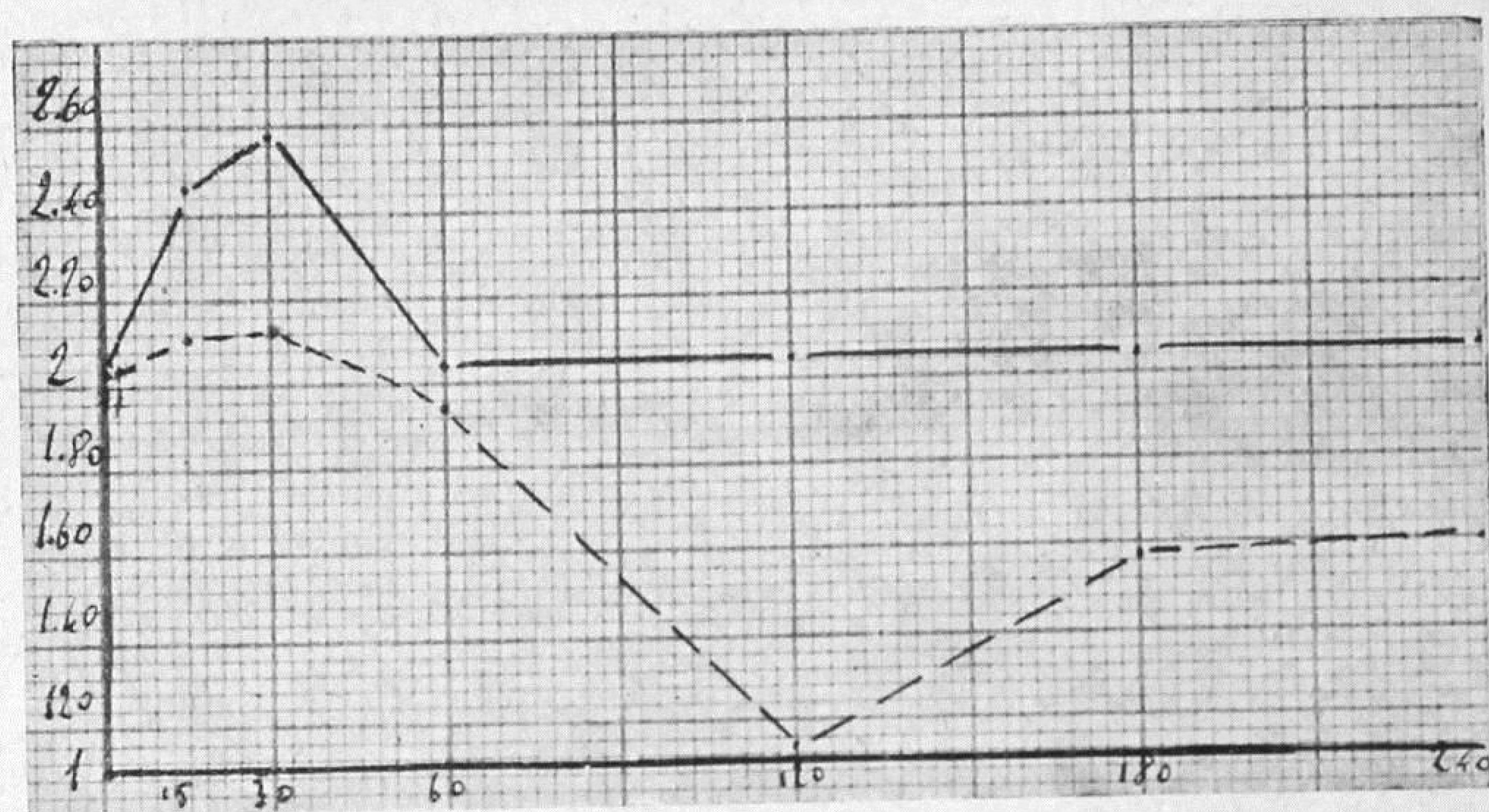


— — — — insulina normale.
———— protaminato di insulina.

Con 20 u. di insulina normale		Con 20 u. di protaminato di insulina	
a digiuno . . .	2,47	a digiuno . . .	3,17
dopo 15' . . .	2,50	dopo 15' . . .	3 —
» 30' . . .	2,71	» 30' . . .	3 —
» 120' . . .	1,35	» 120' . . .	1,35
» 180' . . .	1,25	» 180' . . .	2,21
» 240' . . .	1,85	» 240' . . .	2,14

Caso III. — Giuseppina S., 40 anni, Città di Castello, da due anni circa diabetica.
Glicemia a digiuno il 1° giorno 1,78 ‰.
Glicosuria gr. 28 ‰.

Curve glicemiche post-insuliniche.



— — — — insulina normale.
———— protaminato di insulina.

Con 20 u. di insulina normale

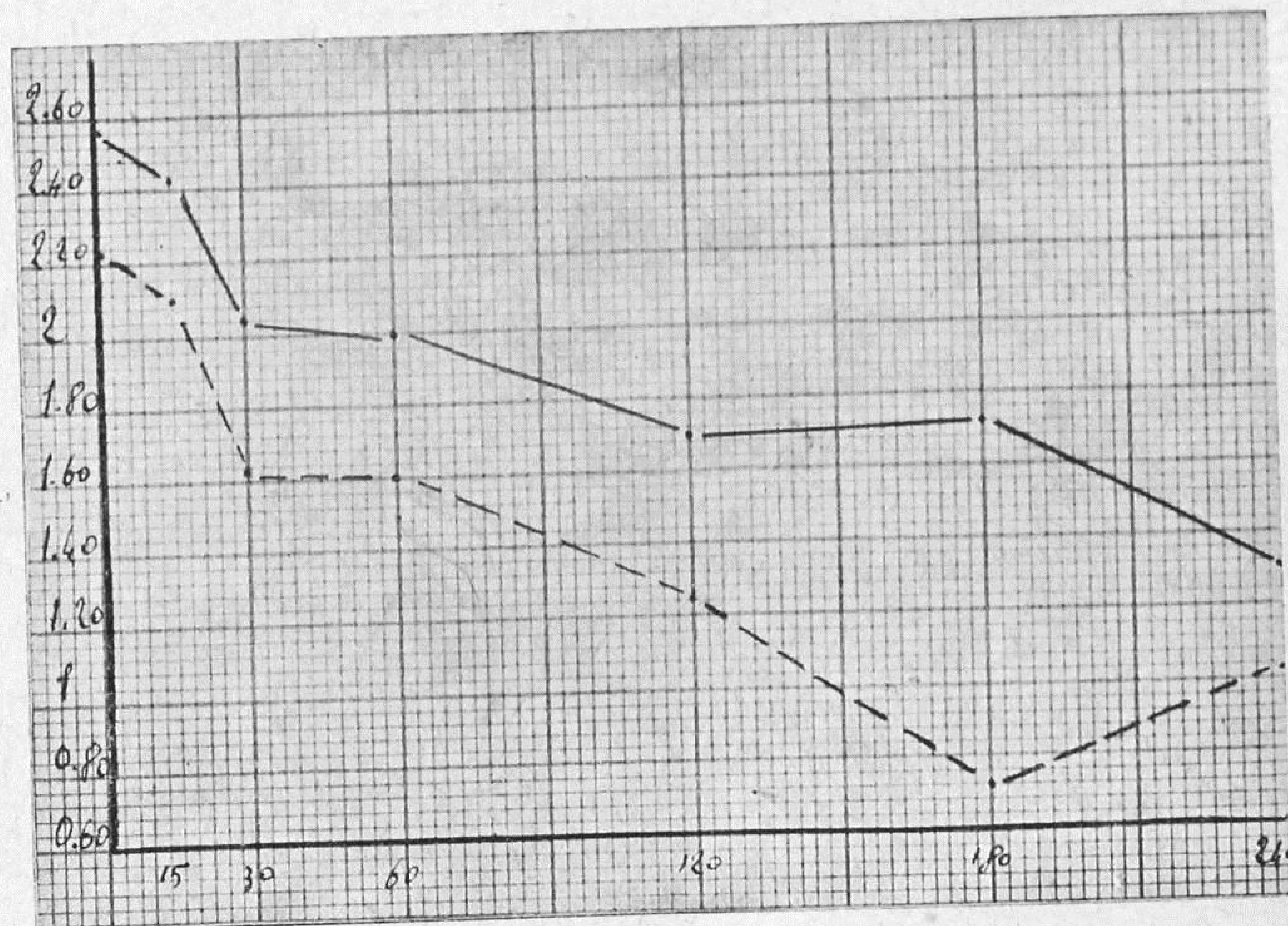
a digiuno . . .	2,03
dopo 15' . . .	2,14
» 30' . . .	2,17
» 120' . . .	1,07
» 120' . . .	1,07
» 180' . . .	1,53
» 240' . . .	1,60

Con 20 u. di protaminato di insulina

a digiuno . . .	2,03
dopo 15' . . .	2,46
» 30' . . .	2,57
» 120' . . .	2,14
» 120' . . .	2,14
» 180' . . .	2,10
» 240' . . .	2,10

CASO IV. — Giovanna T., anni 62, Roma. Da sette anni circa diabetica.
Glicemia a digiuno alla 1ª osservazione 2,25 ‰.
Glicosuria gr. 34 ‰.

Curve glicemiche post-insuliniche.

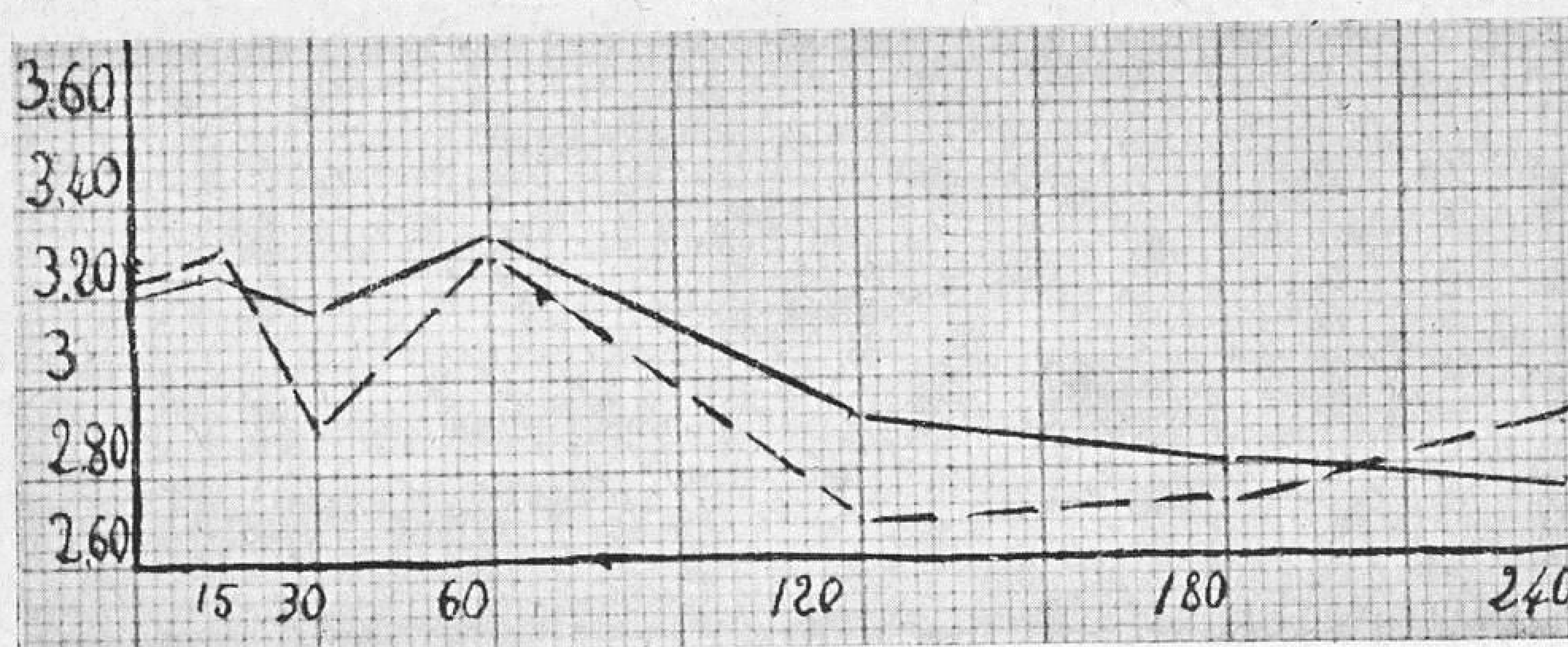


— — — — insulina normale.
———— protaminato di insulina.

Con 20 u. di insulina normale		Con 20 u. di protaminato di insulina	
à digiuno . . .	2,25	a digiuno . . .	2,53
dopo 15' . . .	2,14	dopo 15' . . .	2,46
» 30' . . .	1,64	» 30' . . .	2,14
» 60' . . .	1,60	» 60' . . .	2 —
» 120' . . .	1,25	» 120' . . .	1,71
» 180' . . .	0,71	» 180' . . .	1,78
» 240' . . .	1,03	» 240' . . .	1,32

Caso V. — Concetta M., 60 anni, Frascati. Da cinque anni circa diabetica. Glicemia a digiuno alla 1ª osservazione 3,32 ‰.
Glicosuria gr. 20,8 ‰.

Curve glicemiche post-insuliniche.



— — — — insulina normale.
———— protaminato di insulina.

Con 20 u. di insulina normale		Con 20 u. di protaminato di insulina	
a digiuno . . .	3.39	a digiuno . . .	3,21
dopo 15' . . .	3,32	dopo 15' . . .	3,28
» 30' . . .	2,96	» 30' . . .	3,17
» 60' . . .	3,35	» 60' . . .	3,32
» 120' . . .	2,71	» 120' . . .	2,89
» 180' . . .	2,78	» 180' . . .	2,82
» 240' . . .	2,85	» 240' . . .	2,71

Dalla considerazione delle curve glicemiche secondarie a iniezione sottocutanea di insulina normale risulta evidente nei diabetici da me studiati, come ad un primo periodo di iperglicemia intervenuto entro i primi quindici, trenta minuti primi e presente nel più della metà dei casi è seguito un abbassamento rapido del tasso glicemico che ha raggiunto in tutti i casi cifre aggirantesi sulla metà del valore iniziale, all'infuori di un caso grave (5°) in cui la quantità di insulina era indubbiamente insufficiente a tale uopo.

Questo per la prima parte della curva post-insulinica o linea di assimilazione. La seconda parte, linea di ristorazione, presenta un decorso gradualmente ed uniformemente ascendente in tutti i casi in esame senza tuttavia raggiungere dopo 4 ore il tasso glicemico iniziale.

All'iniezione sottocutanea di 20 unità di protaminato di insulina è succeduto, nell'identica percentuale (60 %) della curva post-insulinica normale

già considerata, un periodo di iperglicemia; è mancata comunque una risposta univoca in questo senso, poichè iperglicemia si è avuta in seguito a somministrazione di protaminato di insulina, in quei casi in cui tale reazione era del tutto mancante o viceversa; forse una differenza può essere costituita dal fatto che qui la reazione è stata certo più tardiva e duratura.

Un dato molto interessante e che risulta all'esame immediato delle curve premesse è che mai si sono raggiunti con il protaminato di insulina tassi glicemici così bassi come per la precedente curva di confronto.

Inoltre tale abbassamento ha presentato una completa uniformità di decorso, tranne che per il primo caso; in nessuno dei nostri pazienti si può dire con certezza che la linea discendente abbia toccato il punto più basso in quanto che dopo quattro ore i valori glicemici mostravano ancora tendenza a diminuire: esperimenti in corso dimostrano che l'azione del protaminato d'insulina è ancor presente dopo 7-8 ore.

*
* *

Ad un'altra prova mi sono diretto nell'indagine del meccanismo d'azione sul metabolismo glicidico del protaminato d'insulina in confronto all'insulina comune.

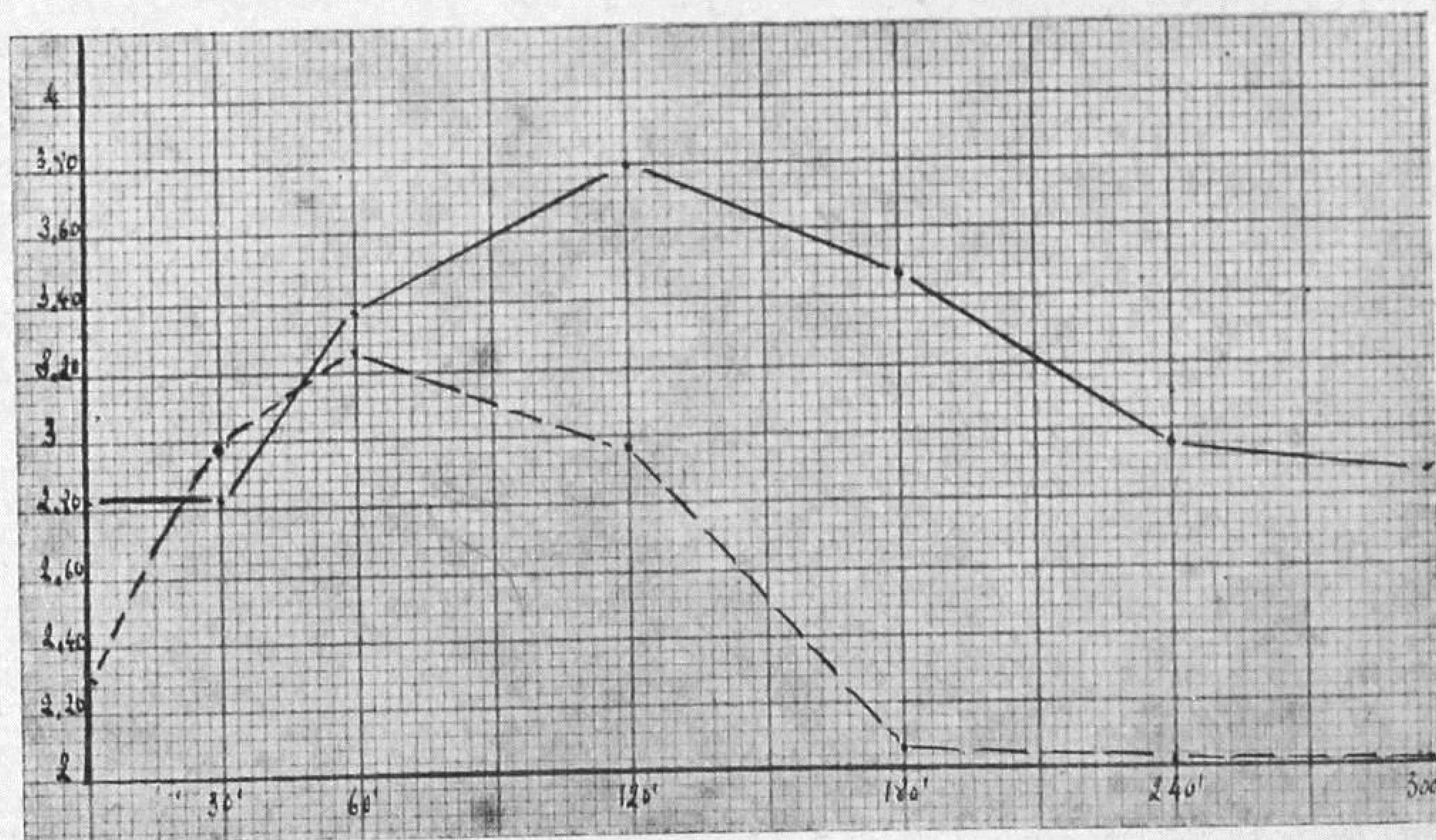
Si è cercato attraverso somministrazione simultanea di glucosio e di insulina di studiare la reazione dell'organismo nei diabetici con i due tipi di composti insulinici.

In tutti questi casi che seguono ho prelevato la glicemia a digiuno, consecutivamente ho somministrato nello stesso tempo 80 gr. di glucosio per bocca e 40 unità di insulina o di protaminato di insulina per via sottocutanea.

Ho quindi prelevato il sangue dopo 30, 60, 120, 180, 240, 300 minuti primi.

Caso I. —

Curve glicemiche.

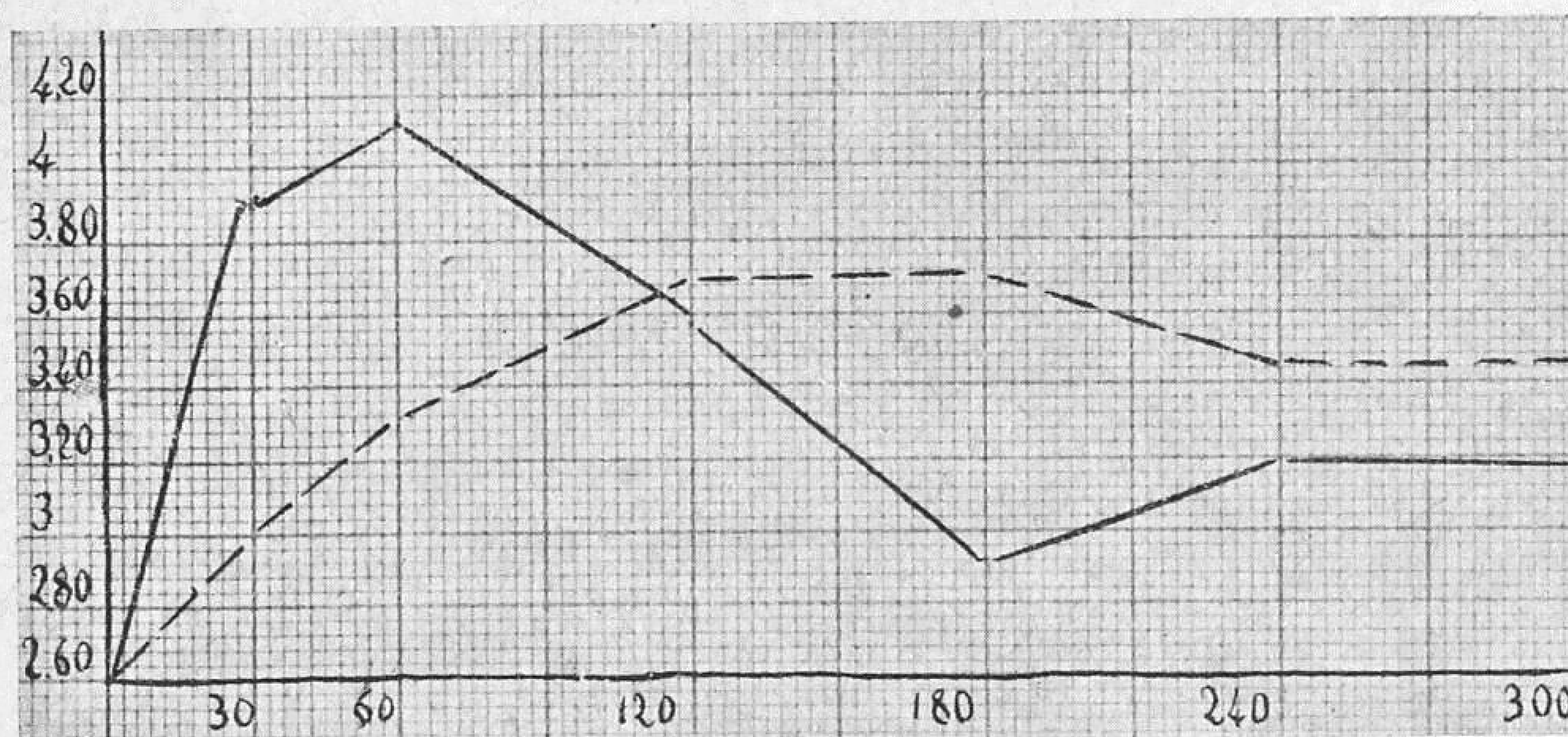


— — — — dopo 40 u. di insulina e 80 gr. di glucosio.
———— dopo 40 u. di protaminato di insulina e 80 gr. di glucosio.

Con insulina normale	
a digiuno	2,21
dopo 30'	2,96
» 60'	3,28
» 120'	2,92
» 180'	2,92
» 240'	2,03
» 300'	2 —

Con protaminato d'insulina	
a digiuno	2,82
dopo 30'	2,82
» 60'	3,39
» 120'	4 —
» 180'	3,46
» 240'	2,96
» 300'	2,85

Caso II. — *Curve glicemiche.*

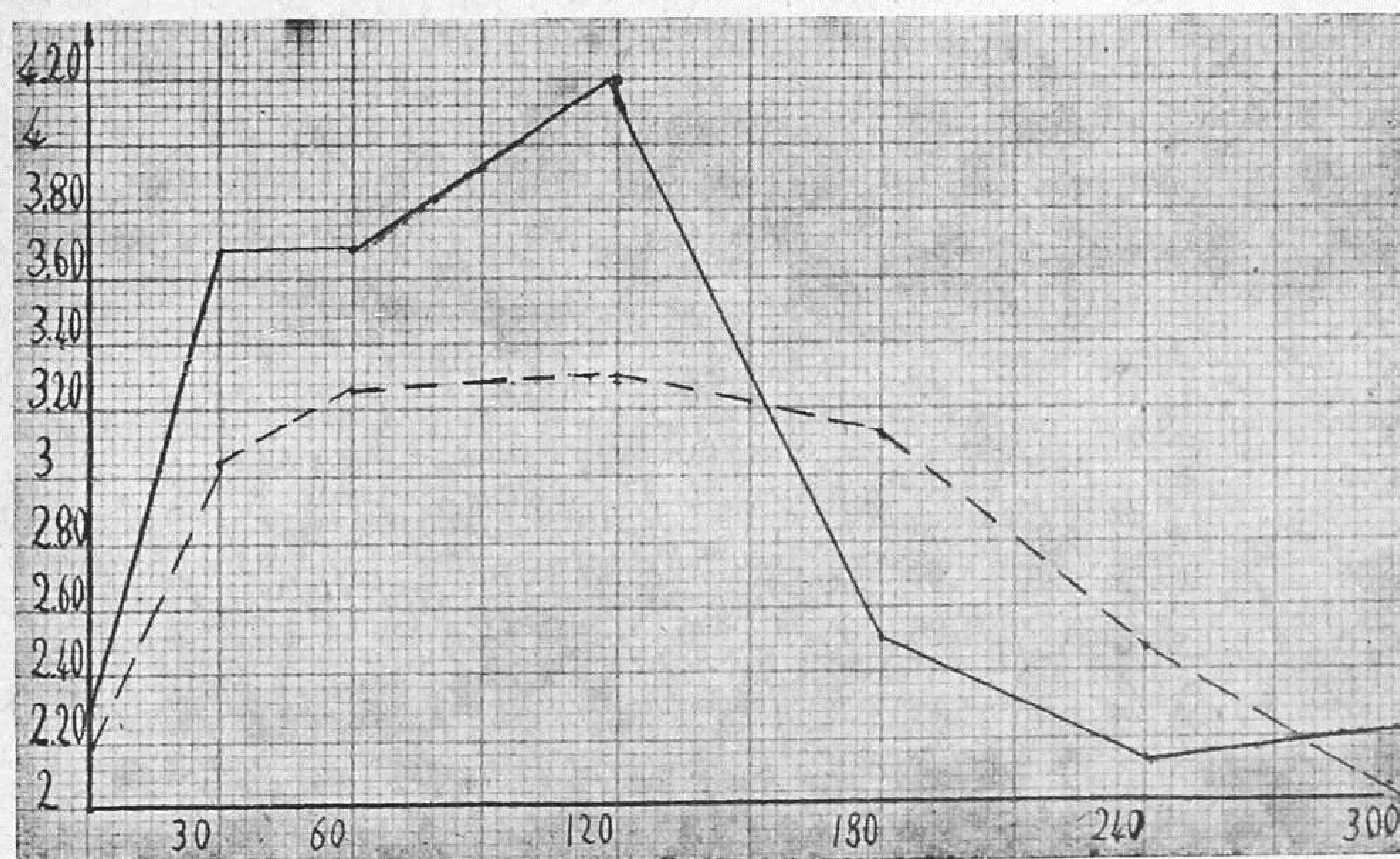


— — — — dopo 40 u. di insulina e 80 gr. di glucosio.
———— dopo 40 u. di protaminato di insulina e 80 gr. di glucosio.

Con insulina normale	
a digiuno	2,64
dopo 30'	3 —
» 60'	3,28
» 120'	3,67
» 180'	3,67
» 240'	3,28
» 300'	5,25

Con protaminato d'insulina	
a digiuno	2,82
dopo 30'	3,89
» 60'	4,13
» 120'	3,57
» 180'	2,92
» 240'	3 —
» 300'	2,96

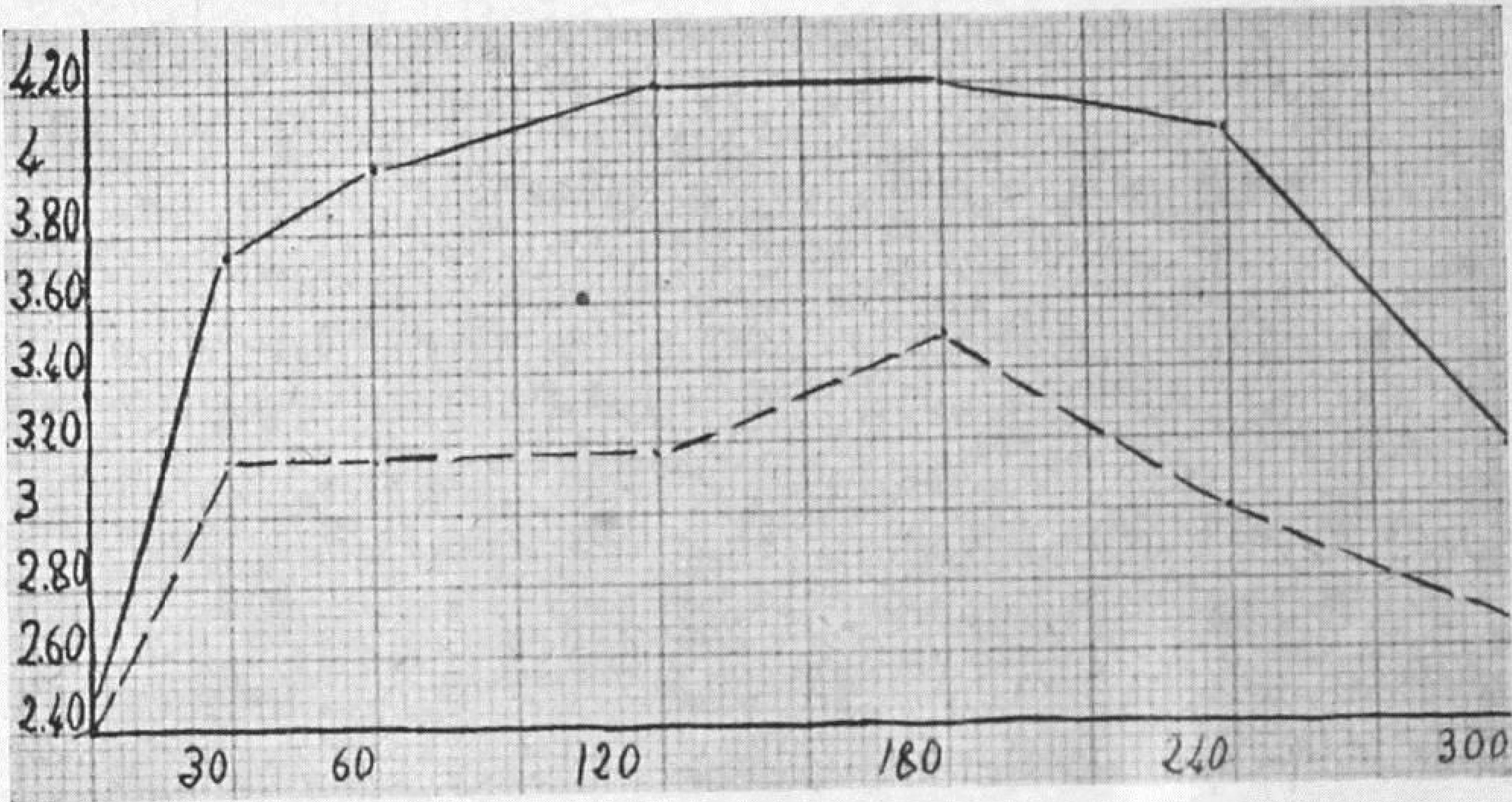
Caso III. — *Curve glicemiche.*



— — — — dopo 40 u. di insulina e 80 gr. di glucosio.
———— dopo 40 u. di protaminato di insulina e 80 gr. di glucosio.

Con insulina normale		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	2,17	a digiun4o . . .	2,32
dopo 30' . . .	3,03	dopo 30' . . .	3,67
» 60' . . .	3,25	» 60' . . .	3,67
» 120' . . .	3,28	» 120' . . .	4,21
» 180' . . .	2,92	» 180' . . .	2,50
» 240' . . .	2,46	» 340' . . .	2,14
» 300' . . .	2 —	» 300' . . .	2,21

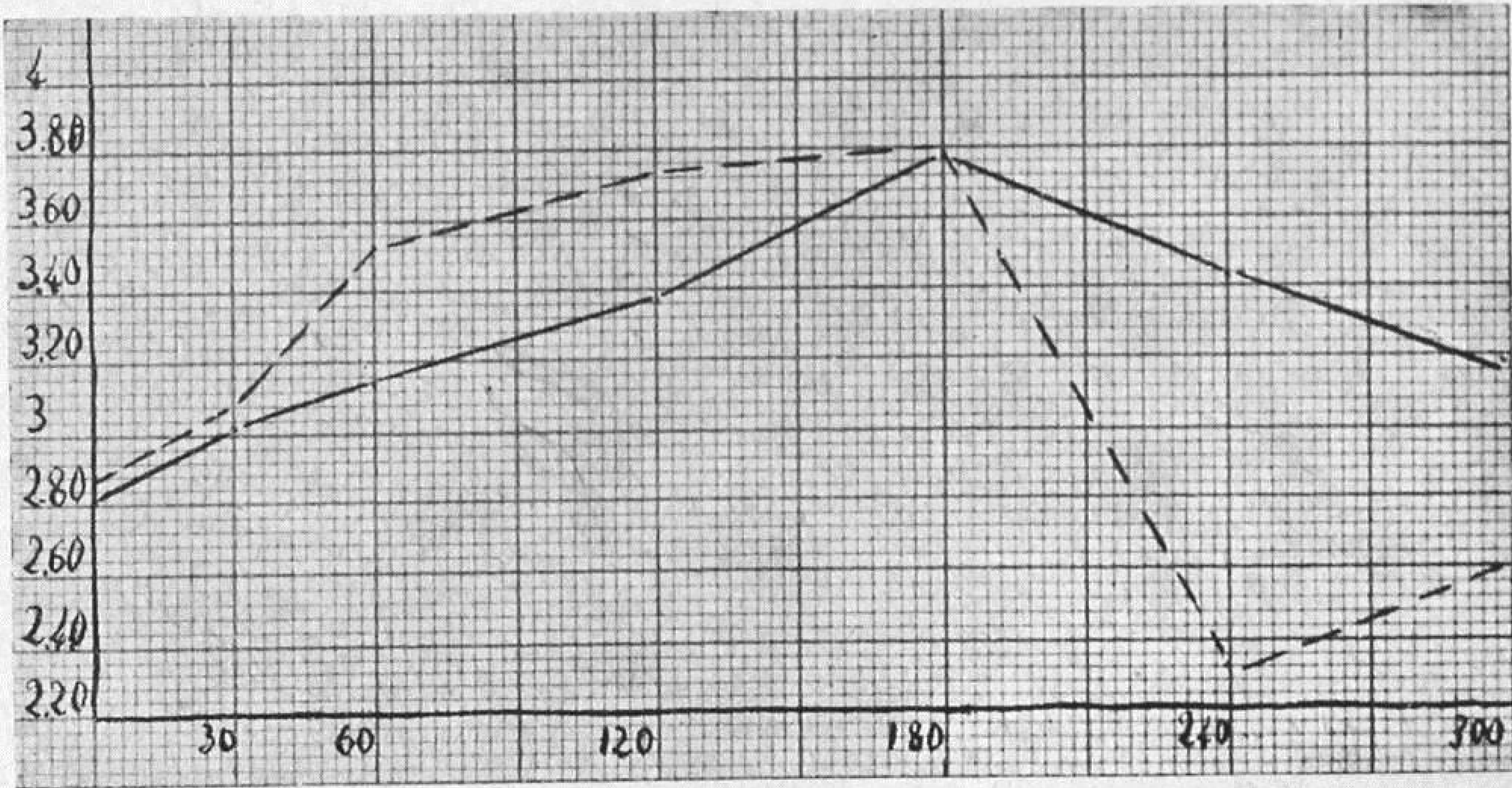
CASO IV. — *Curve glicemiche.*



— — — — dopo 40 u. di insulina e 80 gr. di glucosio.
————— dopo 40 u. di protaminato di insulina e 80 gr. di glucosio.

Con insulina normale		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	2,39	a digiuno . . .	2,53
dopo 30' . . .	3,17	dopo 30' . . .	3,67
» 60' . . .	3,21	» 60' . . .	3,89
» 120' . . .	3,21	» 120' . . .	4,21
» 180' . . .	3,50	» 180' . . .	4,21
» 240' . . .	3 —	» 240' . . .	4,10
» 300' . . .	2,64	» 300' . . .	3,35

CASO V. — *Curve glicemiche.*



— — — — dopo 40 u. di insulina e 80 gr. di glucosio.
————— dopo 40 u. di protaminato di insulina e 80 gr. di glucosio.

Con insulina normale		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	2,85	a digiuno . . .	2,82
dopo 30' . . .	3,07	dopo 30' . . .	3,14
» 60' . . .	3,52	» 60' . . .	3,14
» 120' . . .	3,75	» 120' . . .	3,35
» 180' . . .	3,78	» 180' . . .	4,03
» 240' . . .	2,35	» 240' . . .	3,42
» 300' . . .	2,57	» 300' . . .	3,17

Si è avuto così con l'insulina normale: un aumento della glicemia progressiva e costante che ha raggiunto il suo acme nella terza ora in quasi tutti i casi.

Dopo tale periodo la curva torna completamente ai valori normali in uno spazio variabile fra 2 e 5 ore tranne nel secondo caso.

Tre dati differenziano essenzialmente e costantemente la curva post-insulino-protaminica:

1) La curva glicemica attinge qui valori nettamente più alti;

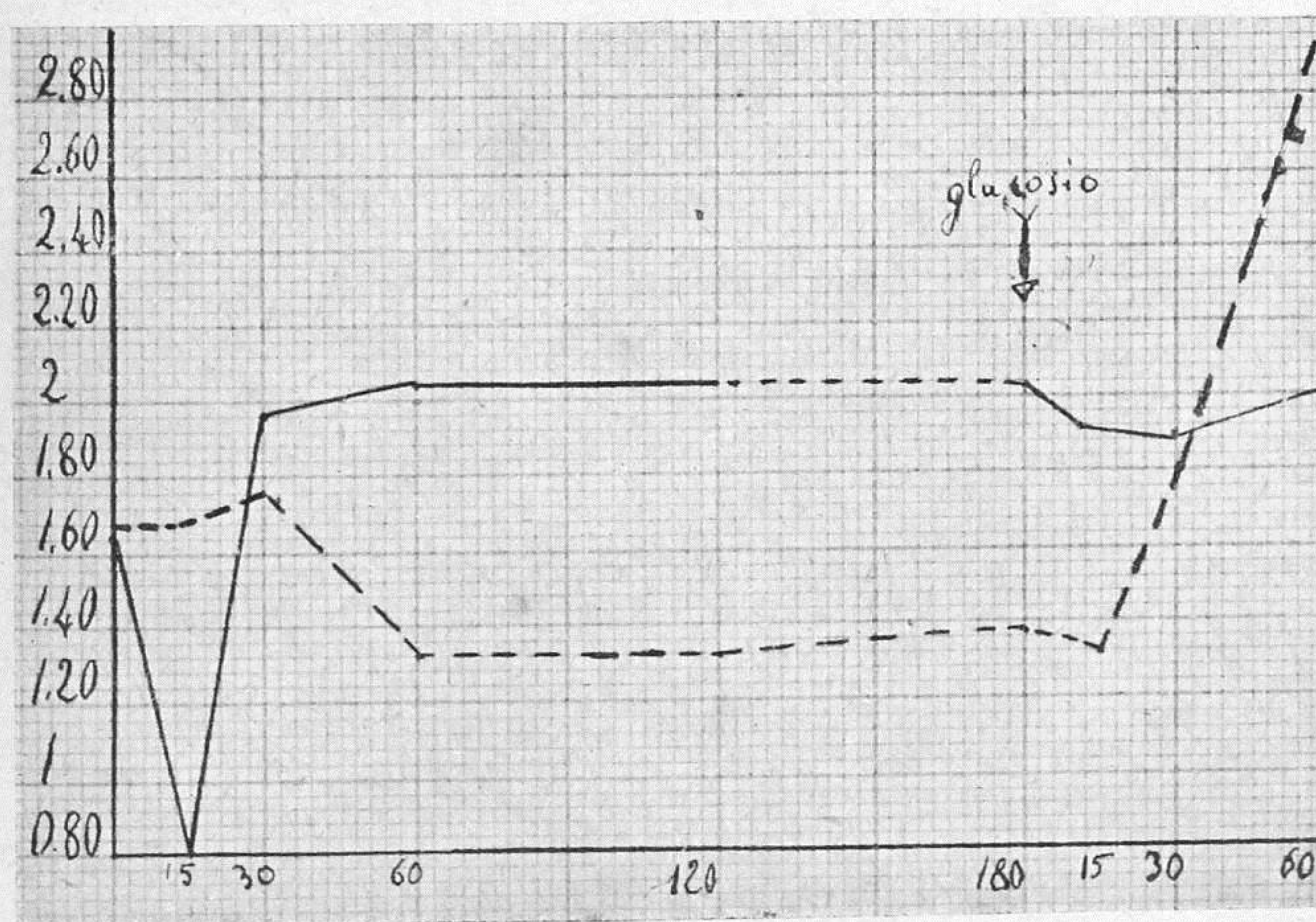
2) Raggiunge velocemente tali valori;

3) Essa non torna mai anche quando l'osservazione venga prolungata oltre la quinta ora al valore di partenza.

*
* *

Nel senso indicato da queste prime ricerche è stata impostata una terza ricerca per l'installazione della quale era necessario aver presenti alcuni dati che le prime due suddette esperienze potevano fornire. Sono cioè stati somministrati agli stessi pazienti uguali quantità delle due insuline in esame determinando il momento dell'azione massima dell'insulina dalla prima curva ottenuta: si è somministrato ai pazienti un carico di glucosio in questo momento di azione massima dell'insulina per studiare, se differenze di azione nel meccanismo di attacco delle due sostanze fosse possibile mettere chiaramente in evidenza.

Caso I. — Terza prova. *Curve glicemiche.*

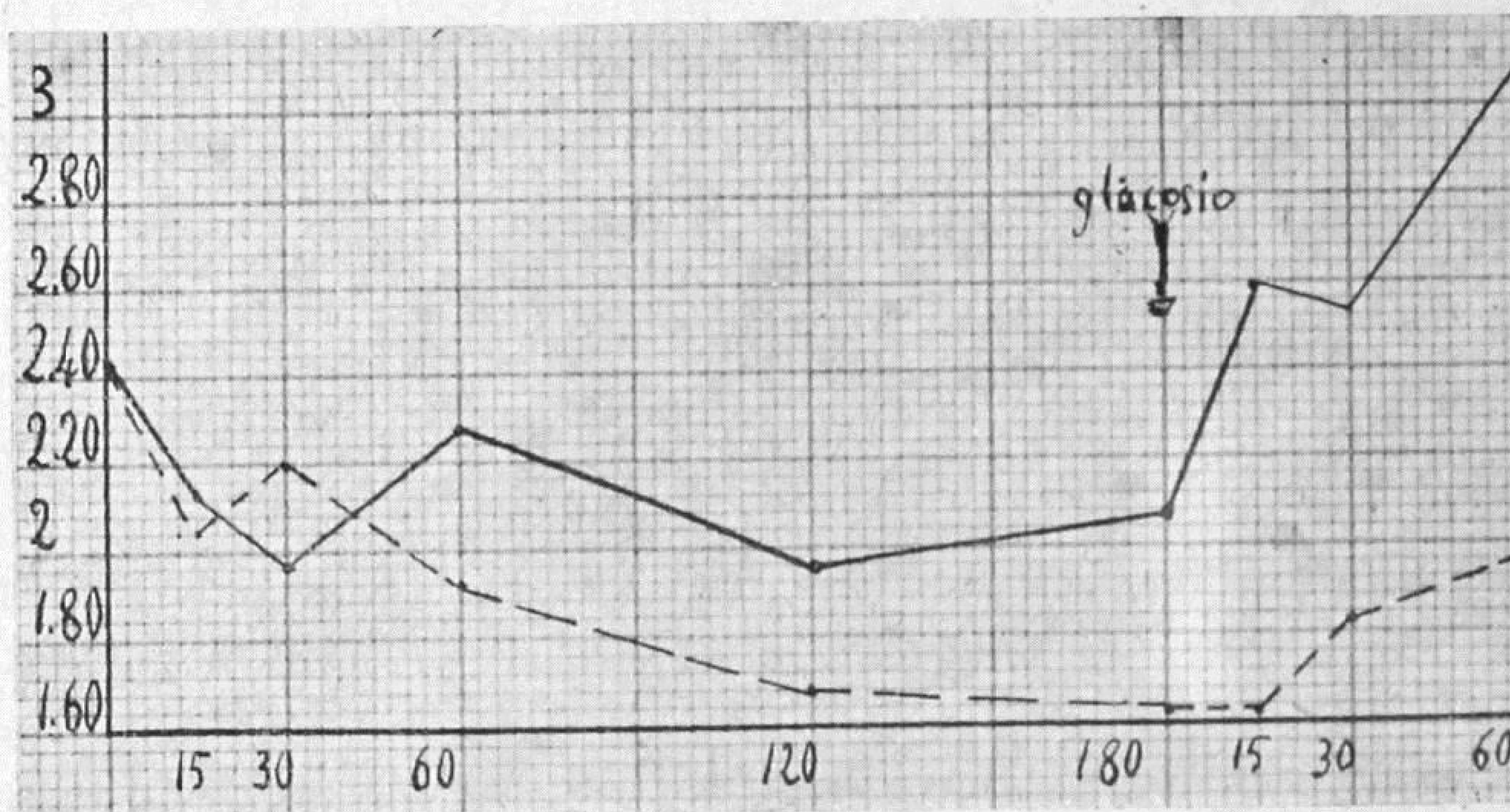


— — — — Con insulina.
———— Con protaminato di insulina.

Iniezione di insulina o protaminato d'insulina e carico di glucosio dopo tre ore.

Con insulina		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	1,67	a digiuno . . .	1,67
dopo 15' . . .	1,73	dopo 15' . . .	0,85
» 30' . . .	1,78	» 30' . . .	1,92
» 60' . . .	1,28	» 60' . . .	2,03
» 120' . . .	1,35	» 120' . . .	1,75
» 180' . . .	1,39		
Somministrazione di glucosio		Somministrazione di glucosio	
dopo 15' . . .	1,32	dopo 15' . . .	1,96
» 30' . . .	1,82	» 30' . . .	1,60
» 60' . . .	2 —	» 60' . . .	2,89

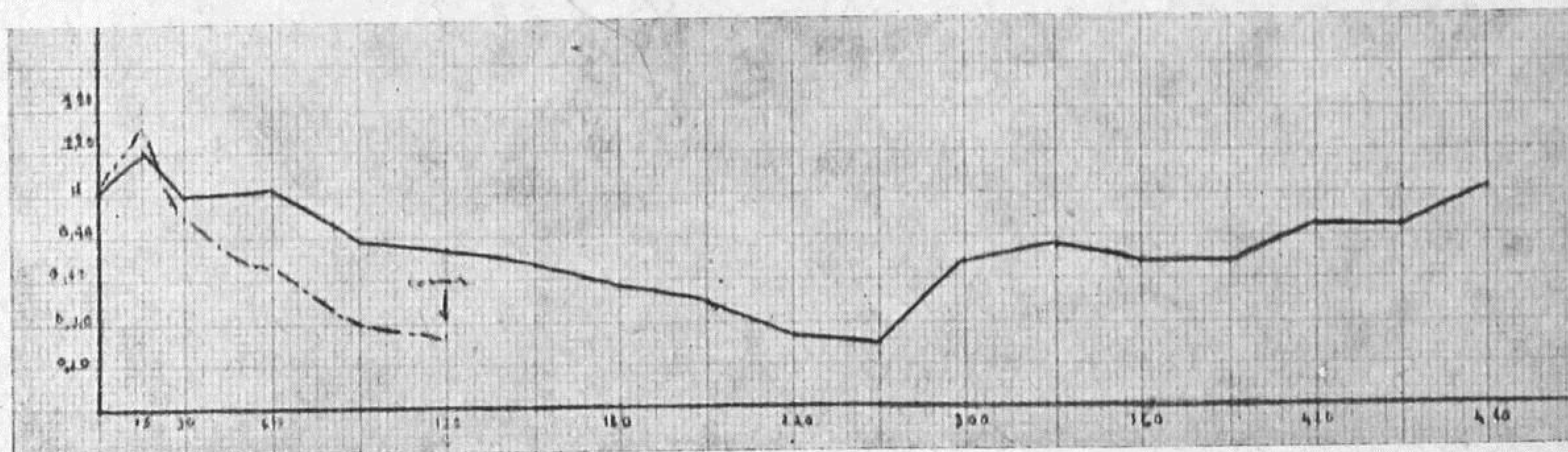
CASO II. — Terza prova. *Curve glicemiche.*



— — — — Con insulina.
——————Con protaminato di insulina.

Con insulina		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	2,40	a digiuno . . .	2,42
dopo 15' . . .	2,07	dopo 15' . . .	2,15
» 30' . . .	2,20	» 30' . . .	1,98
» 60' . . .	1,92	» 60' . . .	2,24
» 120' . . .	1,68	» 120' . . .	1,98
» 180' . . .	1,63	» 180' . . .	2,07
Somministrazione di glucosio		Somministrazione di glucosio	
dopo 15' . . .	1,60	dopo 15' . . .	2,60
» 30' . . .	1,82	» 30' . . .	2,55
» 60' . . .	1,98	» 60' . . .	2,10

CASO III. — Terza prova. *Curve glicemiche.*



— — — — Con insulina.
——————Con protaminato di insulina.

Iniezione di insulina o protaminato d'insulina e carico di glucosio dopo tre ore.

Con insulina

—

a digiuno . . .	2,75
dopo 15' . . .	2,03
» 30' . . .	2,21
» 60' . . .	1,92
» 120' . . .	1,67
» 180' . . .	1,61

Somministrazione di glucosio

—

dopo 15' . . .	1,60
» 30' . . .	1,85
» 60' . . .	1,89

Con protaminato d'insulina

—

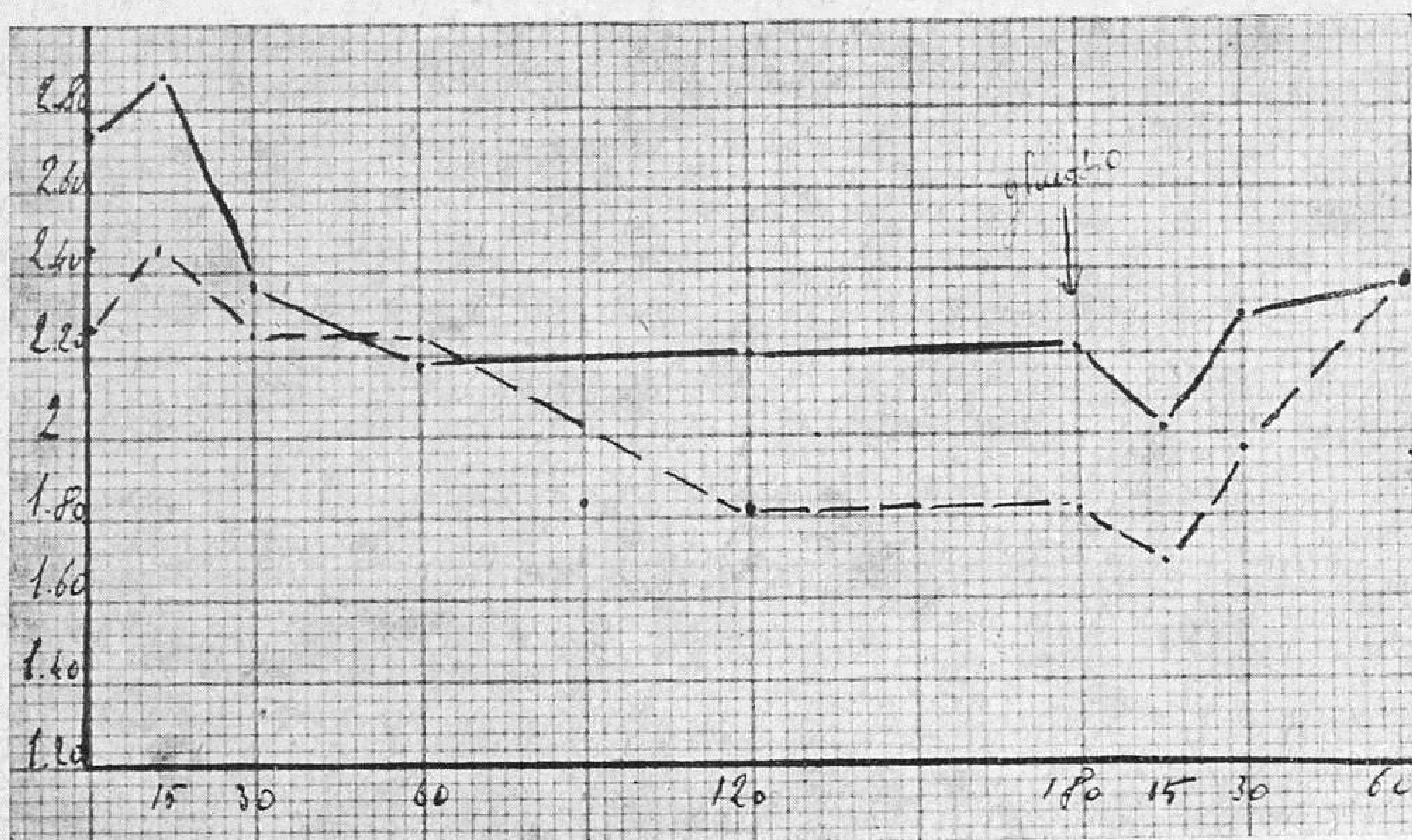
a digiuno . . .	2,42
dopo 15' . . .	2,17
» 30' . . .	1,96
» 60' . . .	2,28
» 120' . . .	1,92
» 180' . . .	2,21

Somministrazione di glucosio

—

dopo 15' . . .	2,60
» 30' . . .	2,53
» 60' . . .	3,03

Caso IV. — Terza prova. *Curve glicemiche.*



— — — — Con insulina.
———————— Con protaminato di insulina.

Iniezione di insulina o protaminato d'insulina e carico di glucosio dopo tre ore.

Con insulina

—

a digiuno . . .	2,25
dopo 15' . . .	2,42
» 30' . . .	2,28
» 60' . . .	2,28
» 120' . . .	1,82
» 180' . . .	1,82

Somministrazione di glucosio

dopo 15' . . .	1,69
» 30' . . .	1,89
» 60' . . .	2,35

Con protaminato d'insulina

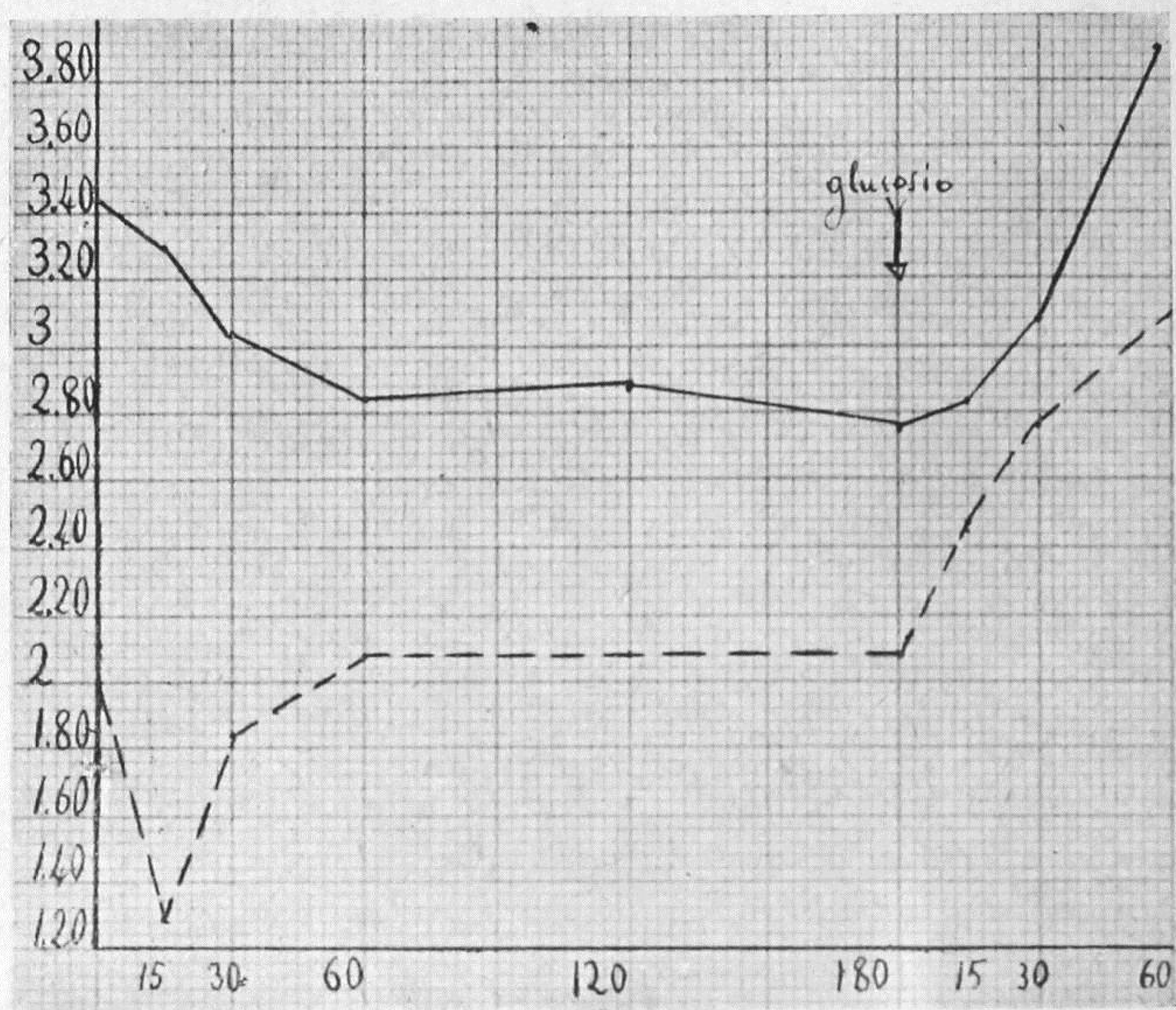
—

a digiuno . . .	2,75
dopo 15' . . .	2,66
» 30' . . .	2,39
» 60' . . .	2,17
» 120' . . .	2,21
» 180' . . .	2,28

Somministrazione di glucosio

dopo 15' . . .	2,07
» 30' . . .	2,25
» 60' . . .	2,35

Caso V. — Terza prova. *Curve glicemiche.*



— — — — Con insulina.
—————Con protaminato di insulina.

Iniezione di insulina o protaminato d'insulina e carico di glucosio dopo tre ore.

Con insulina		Con protaminato d'insulina	
a digiuno . . .	2,00	a digiuno . . .	3,42
dopo 15' . . .	1,35	dopo 15' . . .	3,10
» 30' . . .	1,82	» 30' . . .	3,03
» 60' . . .	2,10	» 60' . . .	2,82
» 120' . . .	2,10	» 120' . . .	2,92
» 180' . . .	2,10	» 180' . . .	2,78
Somministrazione di glucosio		Somministrazione di glucosio	
dopo 15' . . .	2,46	dopo 15' . . .	2,82
» 30' . . .	2,71	» 30' . . .	3,14
» 60' . . .	3,14	» 60' . . .	3,85

Un'osservazione si deve qui senz'altro premettere ed è che comunque noi veniamo a somministrare il glucosio in un momento in cui l'azione più rapida dell'insulina normale aveva abbassato il tasso glicemico nei pazienti ad essa sottoposti molto più di quel che non era riuscito ad aversi con il protaminato di insulina.

Mi sono così trovato di fronte ai seguenti valori:

Caso	ore	insulina	ins. protaminica
3°	3	1,61	2,21
4°	3	1,82	2,28
5°	3	2,10	2,78

per il caso 1° mentre durante l'osservazione con l'insulina la somministrazione di glucosio venne eseguita dopo tre ore al tasso glicemico di 1,39, nell'esperimento con il protaminato di insulina per condizioni estranee all'esperimento fui costretto a eseguire tale somministrazione alla 2ª ora quando il tasso glicemico era di 1,75. È però da notare che nell'esperimento con insulina si era già avuto alla 2ª ora un livello glicemico di 1,35 il che riavvicina molto le condizioni del ricambio glicidico, in cui il paziente si trovava al momento dell'esperimento.

Anche tenendo presente questo concetto appare chiaro dai protocolli sperimentali come indubbiamente negli individui sottoposti a terapia insulino-protaminica l'organismo ha reagito all'opposto di glucosio con un innalzamento più marcato della curva glicemica in toto, e questo è d'accordo con il dato di fatto di un riassorbimento dei tessuti più lento e graduale che il protaminato di insulina; con ulteriori esperienze si potrà chiarire quanto nell'andamento di questo fenomeno giuochi la scelta del momento della somministrazione del carico di zucchero.

Quest'ordine di idee è confortato dal fatto anzidetto che vi erano ancora nella curva post-protamino-insulinica valori glicemici più elevati di quelli della curva glicemica di controllo; e nemmeno la curva tendeva a deflettere dal suo tratto discendente come è invece avvenuto per l'altra curva.

*
* *

Al fine di mettere in maggior luce il rallentato frazionamento delle dosi d'insulina permesso dall'associazione di questa alla protamina, ho voluto saggiare se quantità di questo preparato in dose altrimenti sufficienti a provocare coma avessero sortito un diverso effetto.

L'osservazione è stata condotta su un cane del quale ho precedentemente determinato con insulina normale la dose soglia capace di determinare l'effetto comatoso.

La dose in esame, più volte sperimentata (3) ha determinato ogni volta l'effetto ipoglicemico nello spazio variabile da 1 1/2 a 2 ore. Rispettate le modalità sperimentali precedenti ho iniettato sottocute la stessa dose 50 unità internazionali di protaminato insulinico. Non si è osservato neanche dopo sette ore e mezzo la sindrome comatosa, solo verso la 6ª ora l'animale dimostrò per la durata di 8-10 minuti un lieve stato di sonnolenza, che poi scomparve spontaneamente; il controllo glicemico eseguito ogni mezz'ora ha dato solo durante tale periodo una glicemia di 0,50 ‰ mentre la glicemia iniziale era di 1,30 ‰.

Valori glicemici durante la durata dell'esperimento.

Con insulina normale		Con protaminato d'insulina	
Glicemia iniziale	1,10	Glicemia iniziale	1,28
dopo 30' . . .	0,96	dopo 30' . . .	1,10
» 60' . . .	0,78	» 60' . . .	1,03
» 90' . . .	0,50	» 90' . . .	0,89
Coma		» 120' . . .	1,00
	—	» 150' . . .	1,03
	—	» 180' . . .	0,92

Con insulina normale	Con protaminato d'insulina		
—	—		
coma iniziale	Glicemia iniziale		1,28
—	dopo	240'	0,85
—	»	300'	0,96
—	»	360'	0,89
—	»	420'	0,85
—	»	480'	0,72
lieve stato di sonnolenza	»	540'	0,50
—	»	600'	0,96
—	»	660'	0,67



— — — — Con insulina normale.
———— Con protaminato insulina.

È stato quindi sottoposto alla stessa prova un individuo in cui veniva seguita l'insulino-shock-terapia.

		Dopo insulina normale	Dopo insulina protaminica
		—	—
a digiuno		1,00	1,03
dopo	15'	1,25	1,21
»	30'	0,90	1,00
»	1 h.	0,67	1,07
»	1,30	0,39	0,78
»	2 h.	0,37	0,75
»	2,30	coma	0,68
»	3 h.	—	0,57
»	3,30	—	0,50
»	4 h.	—	0,39
»	4,30	—	0,37
»	5 h.	—	0,67
»	5,30	—	0,75
»	6 h.	—	0,67
»	6,30	—	0,67
»	7 h.	—	0,85
»	7,30	—	0,85
»	8 h.	—	1,03

Anche per questo caso il risultato della prova dello shock insulinico dopo insunila protamminica ha confermato evidentissimamente il dato di un riassorbimento molto rallentato del farmaco; non si è avuta qui da parte del P. alcuna reazione particolare: fu pertanto alla fine del periodo di esame somministrato abbondantemente glucosio è interessante il fatto che circa sei

ore dopo tale somministrazione e cioè a 14 ore dall'iniezione dell'insulina protaminica insorse coma grave quale non si era sin'allora avuto, e che rese necessaria la somministrazione endovenosa di glucosio: dopo altre sei ore il P. subì un secondo coma più lieve e per il quale bastò l'apporto perorale di discreta quantità di zucchero.

Questo caso dimostra nella maniera più evidente che è possibile ottenere con la insulina protaminica un riassorbimento di gran lunga più lento mentre il farmaco assume così un'azione più duratura e persistente.

In conclusione all'iniezione di protaminato di insulina nei diabetici, dopo un periodo di iperglicemia più tardivo e duraturo di quello secondario all'iniezione di insulina normale, è seguito un abbassamento della glicemia più uniforme e graduale nei riguardi della curva post-insulinica da insulina come esperimenti in corso dimostrano che l'azione del protaminato è ancora presente dopo 7-8 ore.

Sottoposti gli stessi P. alla somministrazione simultanea di glucosio ed insulina nella prova con insulina normale dopo una iperglicemia che raggiungeva il suo acme dopo tre ore il tasso del glucosio nel sangue tornava ai valori normali in uno spazio variabile fra 2 e 5 ore: ripetuta la stessa prova con protaminato di insulina si sono avute curve glicemiche più alte e ripide e che non sono mai tornate anche quando l'osservazione è stata prolungata oltre la quinta ora ai valori di partenza.

Somministrando invece il carico di glucosio nel momento in cui era più evidente l'azione ipoglicemica dell'insulina comune e del protaminato di insulina pure tenendo presente che nel momento in cui il glicosio era somministrato la glicemia attingeva nella prima curva valori più bassi, si è potuto riscontrare per la curva post-insulino protaminica un innalzamento più marcato della curva glicemica da parte in toto e questo fatto è d'accordo con un riassorbimento più lento e graduale dei tessuti pel protaminato. Infine la stessa dose di insulina capace di produrre coma nell'animale da esperimento come nell'uomo, non riusciva a provocarlo quando veniva usata l'insulina protaminica: l'abbassamento dei valori glicemici era qui molto più graduale, sì che veniva evitata l'azione brusca coartante dell'insulina comune. È interessante come nella prova con insulina protaminica nonostante l'apporto di glucosio alla fine del periodo di osservazione (8 ore, dopo 6 ore subentrò coma molto grave per cui si rese necessaria somministrazione di abbondanti dosi di glucosio: dopo altre sei ore il P. cadde di nuovo in coma per l'azione ancora presente dell'insulina protaminica.

BIBLIOGRAFIA.

1. A. Kossel. *The protamines and histones*, New-York, Longmans, Green and C., 1928.
2. O. Leyton. *The administration of insulin in suspension*. Lancet, t. I, 756-759, apr. 13, 1929
3. Burgess, Campbell, Osman, Payne, Poulton. The Lancet, 1923, it. 781, and. 782.
4. Andersen T. T. Acta Med. Scand., 1935, p. 361.
5. E. Greze. *Les diabètes à regulation glycémique insulino-instabile*. Thèse Bordeaux, 1934.

6. H. C. Hagedorn, Norman Jensen, B. Woodstrup Nielsen. I, 17th Scand. Congress for Int. Med., 1935.
7. N. B. Krarup. *Recherches cliniques sur l'action de l'insulinate de protamine.* Copenhaque, G.E.C. Gael, 1935.
8. E. Waldschmidt-Leitz et E. Kofranyi. Zeitschr. f. physiol. Chem. CCXXXVI, 3, 181, 192, novembre 1935
9. H. C. Hegedorn, B. Norman Jenn, N. B. Krarup, I. Wondstrup. *Protamine insulinate.* J.A.M.A., vol. 106, N. 4, gen. 18, 1936, 177, 180.
10. H. F. Root, P. White, A. Marble, E. H. Stotz. *Clinical experience with protamine insulinate.* J.A.M.A., vol. 106, n. 3, 180, 183, gen. 1936.
11. R. B. Kerr, C. H. Best, W. R. Campbell, A. A. Fletcher. *Protamine insulin.* Can. Public. Healt Journ. Toronto, t. 27, 157, 208, aprile 1936
12. R. D. Lawrence, N. Archer. *Some experiments with. Protamine Insulinate.* British Medical Journal London, n. 1, 747, aprile, 11, 1936.
13. W. R. Campbell. *Comunication Association of American Physician*, mag. 1936.
14. E. B. Winnet. *The tratment of diabets with protamine Insulin.* J. Iowa M. Soc. t. 26, 231, may 1936.
15. Labbe e Boulin. Bull. Soc. Méd. Hôpitaux 1936, vol. 52, pag. 1449.
16. Longwell e Ravin. J. Physiology 1936, vol 117, pag. 453.
17 R. Rathery, Froment, Bargeton. *Insulino-sensibilité.* Schweiz. Mediz. Woch. an. 66, n. 18, 2 mag. 1936.
18. R. G. Sprague, B. B. Blum, A. E. Osterberg, E. J. Kepler, R. M. Wilder. *Clinical observations with insulin protamin compound.* J. A. M. A., vol. 106, n. 20, 1701, 1705, May, 16, 1936.
19. Moller e Thomsen. Acta medica Scand., vol. 89, nn. 3 e 4, 4 agosto 1936, p. 308.
20. Radoslaw. Wien Arch. f. inn. Med., vol. 8, pag. 395, 1924.
21. Raab. Zeit. f. ges. exp. Med., 1924, vol. 42, pag. 723.
22. Penson e Wohl. Presse Médic., 4, 63, 1935.
23. Postranecky. Presse Médic., n. 62, 3 agosto 1935.
24. Castagnou. *Action hypoglycèmiante de l'Insuline.* Ed. Drouillard, Bordeaux, 1936.
25. Noorgard e Thayssen. Acta Med. Scand., vol. 72, pag. 492, 1929.
26. Caccuri. Riforma medica, 1, 1937.
27 G. Lolli e C. Ballatore. Policlinico, Sez. Medica, 1937.

IV.

Clinica Pediatrica della R. Università di Sassari
diretta dal Prof. G. C. Bentivoglio.

Anatossina stafilococcica ed immunità umorale.

Dott. Italo Marcialis, aiuto e lib. doc.

Da quando J. Denys e H. Vandervelde nel 1895 dimostrarono l'esistenza di una tossina stafilococcica (t. s.), filtrabile e capace di provocare, sia *in vitro* che *in vivo*, la comparsa di un'antitossina specifica, studi sperimentali si seguirono, sovratutto in Francia, per approfondire le conoscenze di questa tossina.

Veillon, Morax e Elmassian, Kraus, Neisser e Wechseberg, Dumas, Gross, Borrel e Bridè, Nicolle e Cesari, ecc., precisarono i caratteri fondamentali della t. s., pervenendo anche alla preparazione di un siero antistafilococcico dal cavallo.

Spetta però al Burnet il merito di aver per primo aperto, nel 1929, una nuova via agli studi sulle proprietà della t. s. e, in seguito, al suo derivato anatossico. Il Burnet coltivando lo stafilococco in speciali terreni di cultura riuscì ad ottenere una tossina di particolare attività antigene, stabilendo in tal modo l'importanza del mezzo culturale per l'elaborazione della stessa t. s. e per la preparazione della anatossina. Osservò inoltre, questo A., che con la miscela tossina-antitossina stafilococcica si provocava il fenomeno della flocculazione analogo a quello descritto dal Ramon tra tossina e antitossina difterica, dimostrando così la possibilità di titolare il contenuto di antitossina specifica nel siero.

Stabiliti con esattezza i caratteri della t. s. e cioè il suo potere letale, emoleucolitico, dermonecrotico, ecc., venne approfondita da Ramon e Richou la questione della proprietà della t. s. di produrre in particolari condizioni sperimentali la formazione di antitossina specifica. Questi studi hanno portato ad abbordare, come logica conseguenza, il problema dell'immunità antitossica stafilococcica ed invero le due questioni — t. s. e immunità antitossica specifica — sono talmente connesse tra di loro che è ben difficile scindere l'una dall'altra sicchè continui progressi segnala la letteratura in questo promettente campo dell'immunologia.

La capacità di elaborare antitossina specifica, cioè il potere antigene della t. s. è facilmente dosabile sia *in vitro* che *in vivo*, ma tra i diversi metodi proposti, emolitico, intradermico, e della flocculazione, si dà la preferenza al primo, di comoda e semplice attuazione per i comuni usi di laboratorio, sebbene secondo qualche A. non esente da critiche sul suo valore assoluto. Tuttavia in Francia Ramon e Collaboratori, nel Belgio Nelis, in Italia Franco e assai recentemente Bentivoglio e Moschini si sono serviti nelle loro ricerche del metodo emolitico con risultati soddisfacenti ed esatti.

Risolto il problema della capacità antigenica della t. s. si è intravista la possibilità di poter ottenere un'anatossina stafilococcica analogamente a quanto era stato fatto nei riguardi della tossina difterica, e spetta al Ramon il merito di aver approfondito la sua conoscenza e di averla introdotta nella pratica immunitaria.

L'anatossina stafilococcica è ottenuta secondo il principio della preparazione delle anatossine, sottoponendo cioè il filtrato di brodocultura di stafilococco, privo di germi, all'azione del formolo per 12 giorni in stufa a 39°. Durante questo periodo il formolo, agendo sulla tossina, trasforma il potere tossico di questa in un derivato anatossico. G. Ramon per la preparazione della sua anatossina stafilococcica si serve di terreni di coltura assai attivi per cui è scarsa l'aggiunta del formolo (cc. 3,5) mentre si ottiene un'anatossina di elevato potere antigene.

L'anatossina deve possedere due qualità essenziali: la prima che sia innocua, cioè che sia priva di proprietà tossiche, che non abbia potere letale, nè potere emolitico, nè potere necrosante; la seconda qualità è che possegga un determinato potere antigene. La perdita del potere tossico di una anatossina viene controllata nei laboratori di produzione in diverse modalità (scomparsa del potere dermonecrotico; neurotossico, emolitico), mentre il suo potere antigene viene stabilito mediante la prova della flocculazione in presenza di antitossina specifica e con prove di vaccinazione negli animali.

Per le applicazioni terapeutiche è indispensabile usare un'anatossina di valore antigene relativamente elevato e su questo presupposto insiste particolarmente Ramon ponendolo come condizione prima e necessaria.

Nel gennaio del corrente anno Ramon, Boivin, e Richou hanno comunicato alla Società di Biologia di Parigi di essere riusciti a preparare una anatossina antistafilococcica depurata per mezzo dell'acido tricloroacetico. Questa nuova anatossina, purificata mediante procedimento analogo a quello seguito per le anatossine difterica e tetanica, è priva di sostanze aspecifiche e di endotossine, contenendo solamente sostanze specifiche rappresentate sopratutto dalla sostanza antigene anatossica, che è quella che provoca *in vivo* la formazione dell'antitossina stafilococcica.

Ramon, Gernez, Boivin, Bocage, Mercier e Richou, in base a numerose esperienze condotte sia nel coniglio che nell'uomo allo scopo di controllare le proprietà biologiche dell'anastafilotossina purificata, hanno affermato che questa ha la capacità di produrre antitossina specifica — a parità di titolo antigene — in quantità superiore alla anatossina bruta. Dal lato clinico inoltre questi AA. hanno constatato che con l'uso della nuova anatossina vengono evitate le reazioni, talvolta gravi, provocate dall'anatossina bruta.

Ricerche e risultati.

Le ricerche da me eseguite, per consiglio del prof. Bentivoglio, sono la continuazione di esperienze analoghe già espletate dallo stesso Bentivoglio « sull'uso dell'anatossina stafilococcica in terapia pediatrica » (1) ma le mie sono limitate allo studio dell'immunità umorale allo scopo precipuo di precisare l'entità dell'aumento del tasso antistafilotossico nel siero, con l'impiego di 2 tipi di anatossina saggiati comparativamente anche dal punto di vista della reazione allergica generale.

Questo complesso di ricerche appare d'altra parte il logico complemento di uno studio preliminare sull'immunità antistafilococcica *naturale* nel lattante e nel bambino che è già stato oggetto di pubblicazione (Bentivoglio e Moschini). Questi due AA. cimentando 61 sieri di soggetti di età compresa fra 2 mesi e 12 anni, hanno potuto dimostrare che in circa 2/3 dei casi l'antitossina stafilococcica è presente in quantità apprezzabile che varia da — 0,20 a + 3 unità antitossiche per cc. di siero. Tale titolo antistafilococcico va notevolmente aumentando dal primo biennio di vita agli anni successivi raggiungendo oltre i 7 anni la media di 1 u. a., che si può considerare equivalente a quella riscontrata negli adulti. Inoltre Bentivoglio e Moschini hanno potuto confermare nei bambini il fatto messo in evidenza da Gross, Nelis e Poncelet negli adulti che nei soggetti con affezioni stafilococciche in atto o di recente superate il valore medio di antistafilotossina nel siero risulta più elevato rispetto alla media di tutti gli altri soggetti affetti di forme morbose di altro natura.

Ho suddiviso le mie esperienze in due gruppi: nel primo gruppo ho usato come antigene specifico un'anatossina depurata del titolo minimo di 10 unità antigene, nel secondo un'anatossina bruta dello stesso titolo. I due tipi di anatossina ci sono stati forniti cortesemente dal prof. Ramon, al quale rivolgo i miei sentiti ringraziamenti.

Per il dosaggio dell'antitossina nel siero ho anch'io dato la preferenza al metodo emolitico, servendomi di tossina, preparata il 25-II-1937, e inviata anche questa dal prof. Ramon. La dose test-emolitica di questa tossina era di 0,10.

Le iniezioni di anatossina sono state praticate sottocute ogni quattro giorni nella regione sottoascellare; nei bambini del 2° gruppo prima di procedere alle iniezioni di anatossina ho praticato sistematicamente la intradermoreazione con minime dosi di anatossina bruta per le ragioni che esporrò più avanti.

Il titolo antitossico del siero è stato dosato prima di iniziare le esperienze e due settimane dopo l'ultima iniezione.

Nella tabella seguente riporto i risultati complessivi.

L'esame della tabella permette di fare qualche deduzione di ordine teorico e pratico. Innanzi tutto risulta che i miei dati circa il titolo di antitossina stafilococcica contenuto nel siero di sangue dei bambini prima della immunizzazione specifica confermano i valori registrati da Bentivoglio e Mo-

(1) In corso di pubblicazione su « *La Pediatria del Medico Pratico* », 1937.

Iº Gruppo (*anatossina stafil. purificata*).

Numero	NOME	Età	Titolo iniziale del siero in u. a.	Anatossina iniettata in cc.	Titolo del siero dopo l'anat. in u. a.
1	Sanna	2 a.	+ 0,2 – 5	0.25	+ 2 – 3
2	Doro M.	2 »	+ 0,5 – 1	0,35	+ 2 – 3
3	Fiori	3 »	+ 0,5 – 1	0,35	+ 3 – 5
4	Sabino	3 »	+ 0,2 – 0,5	0,35	+ 3 – 5
5	Murgia	3 »	+ 0,5 – 1	0,35	+ 3 – 5
6	Casu	4 »	+ 0,2 – 0,5	0,45	+ 2 – 3
7	Careddu	4 »	+ 0,5 – 1	0,45	+ 3 – 5
8	Zicchera	4 »	+ 0,2 – 0,5	0,45	+ 2 – 3
9	Agatao	5 »	+ 0,5 – 1	0.45	+ 3 – 5
10	Latte	5 »	+ 0,5 – 1	0,25	+ 3 – 5
11	Deoro	6 »	+ 0,5 – 1	0,45	+ 3 – 5
12	Gambella	6 »	+ 1 – 2	0,45	+ 5 – 10
13	Piu	6 »	+ 1 – 2	0,45	+ 5 – 10
14	Masia	6 »	+ 1 – 2	0,20	+ 10
15	Cocco	7 »	+ 0,5 – 1	0,35	+ 3 – 5
16	Tilocca	7 »	+ 1 – 2	0,45	+ 5 – 10
17	Ena	8 »	+ 0,5 – 1	0,45	+ 2 – 3
18	Doro T.	9 »	+ 0,5 – 1	0,35	+ 3 – 5
19	Minudu	10 »	+ 1 – 2	0,45	+ 10

IIº Gruppo (*anatossina stafil. bruta*).

Numero	NOME	Età	Titolo iniziale del siero in u. a.	Anatossina iniettata in cc.	Titolo del siero dopo l'anat. in u. a.
20	Cucureddu	4 a.	– 0,2	0,45	+ 10
21	Salaris	4 »	+ 0,2 – 0,5	0,30	+ 5 – 10
22	Sini	5 »	– 0,2	0,45	+ 2 – 3
23	Manca	6 »	+ 0,5 – 1	0.45	+ 5 – 10
24	Sassu	7 »	+ 0,2 – 0,5	0,45	+ 2 – 3
25	Pani	8 »	– 0,2	0,45	+ 3 – 5
26	Mulargia	9 »	+ 0,5 – 1	0,45	+ 5 – 10
27	Soro	9 »	– 0,2	0,45	+ 2 – 3
28	Murittu	10 »	+ 0,2 – 0,5	0,45	+ 2 – 3
29	Biddau	10 »	+ 0,5 – 1	0,45	+ 5 – 10
30	Pedroni	11 »	+ 1 – 2	0,25	+ 10

schini in quanto in tutti i bambini l'antistafilotossina era presente in quantità scarse, intorno a — 0,20 + 0,50 unità antitossiche per cc., raggiungendo solo in alcuni casi (N. 12, 13, 14, 16, 29, 30) il titolo di + 1 — 2 a. u. per cc. di siero. Invero per questi ultimi soggetti non posso escludere eventuali affezioni stafilococciche pregresse, solo per quanto riguarda il caso N. 14 posso affermare che si tratta di una bambina, degente da qualche anno nella nostra clinica, che ha presentato in diversi periodi stafilococcie cutanee ostinate curate con iniezioni di autovaccino. Questo fatto, sia detto per incidenza, vale a confermare ancora una volta quale azione stimolante eserciti sulla immunità specifica umorale un'affezione stafilococcica superata.

Per quanto riguarda la capacità dell'anatossina stafilococcica — purificata e bruta — di aumentare il tasso di antitossina specifica nel siero di sangue i miei risultati confermano nettamente le acquisizioni finora note. La tabella dimostra infatti che nella totalità dei casi trattati il titolo antitossico di partenza di ± 0,20, che si può considerare come valore minimo, si è elevato indistintamente fino al quadruplo dopo l'introduzione di quantità di anatossina che hanno variato da un minimo di cc. 0,20 ad un massimo di cc. 0,45.

Valori eccezionalmente alti e cioè con elevazione del titolo antitossico tra cinque e dieci volte sono stati registrati in quei casi ove il tasso iniziale di antitossina risultava superiore ai valori medi; anzi in due casi (NN. 14 e 19) si è potuto constatare un aumento di tale tasso fino a + 10 u. a. per cc., cifra questa che Ramon, Bocage e Collab. registrano in individui trattati con anatossina a scopo curativo con dosi che si aggirano fra cc. 3,5 e cc. 7,5.

Differenze sensibili circa l'attività immunizzante tra anatossina purificata e anatossina bruta — a parità di dose — mi pare non risultino evidenti dalle mie ricerche. Infatti nel complesso dei casi esaminati si può rilevare che dopo tre dosi di anatossina bruta si è ottenuto un aumento del tasso antitossico pressochè identico a quello registrato dopo le tre iniezioni di anatossina purificata; nè il risultato dei casi N. 14 e 19 del 1° gruppo (titolo finale + 10) può far ammettere il contrario giacchè anche nel II gruppo i casi N. 20 e 30 dimostrano un tasso antitossico finale superiore a + 10 u. a. per cc. pur avendo ricevuto la uguale dose di anatossina bruta.

In base a ciò debbo concludere che, su questo punto, i miei risultati non concordano con quelli ottenuti da Ramon, Boivin, Gernez e Richou per il probabile fatto che questi AA. hanno usato l'anatossina purificata in soggetti di età adulta; ed è noto che in materia di immunità antistafilococcica, alla stregua di quanto avviene nell'immunità antidifterica, l'attitudine alla immunizzazione è in generale particolarmente spiccata nell'adulto in rapporto alla reattività naturale acquisita nel decorso degli anni a causa di infezioni apparenti od occulte o di contatti non troppo bruschi ma moderati e frequenti.

Non posso esimermi dal fare un cenno alla reazione locale e generale cui ha dato luogo l'uso dell'anatossina nei miei casi. Dirò subito che non senza meraviglia ho assistito a reazioni veramente impressionanti, per la loro gravità dopo l'iniezione dell'anatossina depurata; reazioni che non ho

notato con l'uso dell'anatossina bruta. È noto che l'anatossina stafilococcica, benchè priva della tossina specifica, può provocare reazioni locali, focali e generali di natura e intensità variabili che Ramon e Collaboratori ritengono dovute ad uno stato di allergia specifica che possiedono gli ammalati infetti dallo stafilococco. Si tratta, secondo Ramon, di soggetti sensibilizzati in maggior o minor grado dalla tossina elaborata dagli stafilococchi, e che reagiscono più o meno violentemente messi di fronte agli antigeni specifici che si trovano nel filtrato anatossico.

Ramon, Bocage, Boivin, Mercier e Richou usando l'anatossina stafilococcica depurata, oltre ad avere ottenuto soddisfacenti risultati dal lato sierologico immunitario, affermano di non aver assistito che assai raramente a reazioni « a gran fracas ».

Consiglia il Ramon allo scopo di prevenire od almeno diminuire l'intensità delle reazioni generali di ridurre il volume della 1ª iniezione di anatossina a cc. 0,10 potendosi in tal caso saggiare lo stato di sensibilizzazione specifica del soggetto. Per questa ragione nell'esperienze del II gruppo (anastafilotossina bruta) prima di procedere al trattamento immunitario ho voluto saggiare la reattività del soggetto praticando un'intradermoreazione con cc. 0,05 dell'anastafilotossina. I risultati di questa prova preliminare hanno posto in evidenza il fatto che 3 sul totale di 11 bambini hanno presentato lieve rialzo termico (38°,8), mentre la reazione locale si è limitata alla comparsa di un pomfo più o meno ampio scomparso dopo 24-36 ore; in un bambino di 9 anni (caso N. 26) è stato notato un infiltrato di misura 10 × 5, dolente di color rosso scarlatto, scomparso dopo 52 ore circa; in un altro soggetto di anni 11 (caso N. 30) l'infiltrazione, dolentissima, si è diffusa a tutto l'avambraccio anteriore e posteriore con evidente linfangite e risentimento ghiandolare del cavo ascellare. In questi due ultimi casi la temperatura ha raggiunto i 39°.

Uguali osservazioni sono state fatte di recente da Gernez, il quale allo scopo di eliminare la comparsa di reazioni generali e locali, dopo diverse prove di saggio con diluizioni scalari di anatossina di 1/10 e 1/100, consiglia la diluizione a 1/1000 la quale determina fenomeni reattivi che, pur variando da soggetto a soggetto, sono di insignificante intensità. Il Gernez in base al risultato di questa intradermoreazione anastafilotossica, di significato squisitamente specifico dovuto allo stato allergico dell'organismo, ritiene possibile prevenire i fatti di intolleranza che potrebbero insorgere nel corso della immunizzazione con anatossina stafilococcica.

Ritengo opportuno fare un particolare cenno del caso N. 14 che si riferisce, come ho dianzi detto, ad una bambina di 6 anni curata da noi con autovaccino per stafilococcia cutanea a ripetizione. La bambina presentava un titolo antistafilococcico di partenza di + 1 — 2 u. a. per cc. di siero. Dopo circa 2 ore dalla prima iniezione di cc. 0,05 di anatossina purificata presentò un quadro allarmente caratterizzato da brivido intenso, pallore accentuato, polso frequente e piccolo, vomito e temperatura di 39°,8; alla 5ª ora dall'iniezione la temperatura toccò 41° mantenendosi costante per tutta la notte, nel giorno successivo essa si mantenne sui 39°,2 fino alle ore 12, nella sera toccò i 37°,8 e solo dopo 48 ore ritornò alla norma. Praticata dopo quattro giorni la seconda iniezione, con la stessa dose, la reazione generale fu

meno violenta e la temperatura toccò i 38°,7. Alla 3ª iniezione di cc. 0,10 non si ebbe a notare alcuna reazione generale, solo la temperatura si mantenne per qualche ora sui 37°,5. In totale la bambina ricevette cc. 0,20 di anatossina purificata e tuttavia il titolo antistafilococcico del siero risultò al 2° esame di + 10 u. a. per cc.

Ad uguale tasso salì il titolo antistafilococcico del bambino N. 19 che ricevette in totale cc. 0,45 di anatossina, più del doppio cioè del caso precedente. Anche in questo soggetto la reazione generale subito dopo la 1ª iniezione si manifestò con senso di abbattimento dolenzia al rachide, cefalea, vomito e temperatura a 40°,5, mentre nelle successive iniezioni la reazione generale fu assai scarsa.

Il notevolissimo aumento del tasso antistafilococcico nel siero dei bambini dopo l'introduzione di quantità relativamente scarse di anatossina da me riscontrato può venire interpretato, alla stregua di quanto ritengono Ramon e collaboratori, col fatto che lo stato di immunità antistafilococcica conferisce al soggetto che la possiede una speciale attitudine ad elaborare l'antitossina della stessa specie sotto l'influenza dell'anatossina. In questo caso l'introduzione di anastafilotossina agisce come iniezione « de rappel » stimolando l'organismo ad una produzione brusca e talvolta abbondante di antitossina. Tale interpretazione è condivisa anche da Nelis e Blankoff.

I dati da me riferiti dimostrano del resto che i titoli antistafilococcici nel siero riscontrati dopo le 3 iniezioni di anastafilotossina sono più elevati in quei soggetti nei quali esisteva già un grado relativamente alto di immunità specifica naturale ed in questi stessi soggetti, e cioè va segnalato in particolar modo, si sono anche avute le reazioni più violente, ciò che conferma in parte i risultati sperimentali ottenuti nelle cavie da Ramon, Richou e Djourichtitch.

Dalle ricerche che ho esposto si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) le iniezioni (3-4) di anatossina stafilococcica possono aumentare anche fino al decuplo ed oltre il grado di immunità antistafilococcica, naturalmente scarso, nel bambino. Ottimo sembra l'intervallo di 4 giorni circa tra una iniezione e l'altra;

2) anche l'anatossina stafilococcica *depurata* può provocare reazioni locali e generali di una certa entità particolarmente nei soggetti che abbiano superato affezioni stafilococciche. Scarse differenze si osservano nel provocare aumento dell'antitossina stafilococcica tra anatossina bruta e quella purificata;

3) l'aumento del tasso antistafilococcico nel siero dopo le iniezioni di antitossina specifica è risultato più elevato in quei bambini che presentavano prima dell'immunizzazione artificiale un titolo superiore ad 1 u. a.;

4) è consigliabile prima di procedere all'immunizzazione artificiale con anatossina stafilococcica saggiare la tollerenza individuale mediante l'intradermoreazione con dosi minime della stessa anatossina.

RIASSUNTO.

L'A., confermata l'esistenza nel bambino di un grado di immunità antistafilococcica naturale, dimostra la possibilità di aumentare artificialmente anche fino al decuplo ed oltre questa immunità mediante iniezioni di anatos-

sina specifica, praticate preferibilmente ad intervalli di circa 4 giorni tra l'una e l'altra. Scarse differenze si osservano nel provocare l'aumento dell'antitossina stafilococcica tra anatossina bruta e quella purificata, mentre anche quest'ultima può provocare reazioni locali e generali di una certa entità.

L'aumento del tasso antistafilococcico nel siero dei bambini artificialmente immunizzati non è in funzione diretta con la quantità di anatossina iniettata ma esso appare come risultante di un complesso movimento immunitario umorale provocato ed esaltato dall'antigene specifico.

BIBLIOGRAFIA.

Un'accurata rassegna bibliografica sull'argomento è riportata nel lavoro di:
Bentivoglio e Moschini. Il lattante, 1937, n. 3, pag. 107.

Sull'anatossina stafilococcica vedi:

Combiesco D., Combiesco N. e Covaceani. C. R. de la Soc. de Biol., 1937, t. 124, p. 485.
Gernez. Ibid., 1937, t. 124, p. 679.
Nelis e Blankoff. Ibid., 1936, t. 123, p. 1121.
Pouché. La pediatria, 1937, fasc. 4, pag. 357.
Ramon e collaboratori. Presse Médical, 1936, pag. 282.
Ramon, Gernez, Richou e Pannequin. Revue di d'Immunol., 1936, t. 2, pag. 574
Ramon, Bonnet, Nelis e Richou. C. R. de la Soc. de Biol., 1936, t. 122, p. 1002
Ramon, Boivin e Richou. Ibid., 1937, t. 124, p. 28 e p. 88.
Ramon, Gernez, Boivin e Richou. Ibid., 1937, t. 124, p. 90.
Ramon, Bocage, Boivin, Mercier e Richou. Ibid., 1937, t. 124, p. 93.
Ramon, Richou e Djourivhtitch. Ibid., 1937, t. 124, p. 200.
Richou e Mercier. Ibid., 1937, t. 124, p. 202 e p. 898.
Sanarelli. Rass. Clinico-Scientifica I. B. I., 1937, n. 4, pag. 141.
Tron. Terapia, 1936, n. 203, pag. 139.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Aprile 1938 - XVI Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Univ. di Roma
Direttore: Prof. Sen. N. Pende.

Morbo di Cushing traumatico.

Dott. Franco Introna, assistente.

Notevole è stato il contributo delle osservazioni cliniche e anatomocliniche allo studio del complesso dei problemi che Cushing ha sollevato con la sua scoperta nel 1932.

Al basofilismo dell'adeno-ipofisi il neurochirurgo Cushing riportava, sin dalla sua prima comunicazione, casi appartenenti alla letteratura dell'adiposità osteoporotica, della distrofia adiposogenitale osteoporotica, della pletora ipofisaria. Per circa 30 anni questo quadro clinico appare nella letteratura ora con diagnosi di insufficienza plurighiandolare, ora come tumore soprarenale, infine come malattia ipofisaria. È al patologo svizzero Askanazy che si deve, per la prima volta, l'osservazione di una sindrome caratterizzata da obesità, ipertensione, osteoporosi, fratture spontanee, che egli individuò col nome di adiposità osteoporotica e che il suo allievo Rutishauer attualmente ha conservato nella descrizione clinica e anatomica di tre casi di « Cushing ». Non v'è però nel lavoro accenno al fattore ipofisario, nè ciò appare chiaramente nelle osservazioni che precedettero quella dell'A. americano all'infuori di un lavoro di Th. Bauere e H. Wassing « Zur Frage der Adipositas hypophysarea, Basofilic Adenoma der Hypophyse » (*W. Kl. Wo.*, 1913) cui spetta davvero il ruolo di un documento precorritore.

Otto T., 35 anni. Zindsdorf.

Padre morto in seguito a fulminazione, madre morta in età avanzata per cause che il P. non sa precisare. Tre tra fratelli e sorelle viventi e sani, un fratello morto per

grippe. Della famiglia, la madre soltanto era di costituzione robusta; nell'anamnesi famigliare un fratello che pesa circa un quintale.

Da bambino morbillo; pel resto è stato sempre bene all'infuori di angine tonsillari che si sono ripetute alquanto frequentemente.

Nel 1925 ha subito un infortunio: urtato al torace dal respingente di un vagone ferroviario, cadde su una rotaia dove battè la testa: restò circa mezz'ora privo di sensi. D'allora subentrarono cefalee violente, oggi ancora presenti, in forma accessuale. L'accesso dura da 5 a 10 minuti: il P. avverte con un improvviso oscurarsi della vista un senso di vertigine: qualora egli resista per lo più perde la conoscenza, il che egli può evitare se si pone a giacere. A causa di tali disturbi è mancato poco che una volta affogasse, e un'altra volta ha riportato un vasto ematoma alla fronte. Mai morsicatura della lingua, mai crampi. Tali accessi si verificano a diversa distanza uno dall'altro, talora di 14 giorni sino a sei mesi: l'ultimo il P. l'ha avuto 5 giorni fa.

Dopo l'infortunio il P. è diventato sessualmente impotente.

Dall'epoca dell'infortunio il P. ha notato che aumenta molto sensibilmente di peso nonostante che nei primi tempi mangiasse moderatamente: ora egli ammette di seguire una dieta particolarmente abbondante e dice di aver sempre molta sete.

Da una osservazione clinica eseguita il 1927 è possibile raccogliere i seguenti dati: altezza 1,75, peso kg. 98,6. Colpisce il molto abbondante deposito di grasso nel sottocutaneo in ispecie alla faccia (vollmondgesicht) che appare anche arrossata e congesta, e al tronco. Polso 72, pressione arteriosa (Riva-Rocci) 110 : 70: lieve accentuazione del 2° tono sull'aorta: l'esame radiologico ha messo in evidenza un cuore flaccido. Per resto l'esame degli organi interni non ha rivelato nulla di patologico. È esclusa l'infezione luetica dall'esame sierologico e del liquor, anzi nel prelevamento di quest'ultimo con puntura suboccipitale si è notato un aumento della pressione endorachidea. Parimenti nessun dato patologico fu possibile ritrovare dall'esame delle urine. Il metabolismo di base risultò di — 10,8 %; l'azione specifico-dinamica abbassata sino a + 10,2.

Venne eseguito durante tale periodo d'osservazione anche l'esame radiologico della sella turcica che mise in evidenza una sella piccola a contorni sfumati. Alisteresi dello scheletro. È tuttavia interessante riportare qui le conclusioni cui è giunto allora il Direttore della Clinica Neuropsichiatrica dell'Università di Halle, prof. Hauptmann, dalla considerazione dei dati esposti e dalla osservazione clinica del malato: « Dal punto di vista costituzionale ci colpisce un tronco sproporzionato, lungo, di fronte a estremità tozze; è inoltre molto evidente il notevole deposito di grasso. La prima impressione è quella di una disendocrinia: la tiroide non è palpabile; un reperto negativo dell'ipofisi non può però far escludere un'affezione della stessa. Parecchi dati parlano per essa: per gli accessi si tratta di uno stato epilettiforme, ad etiologia oscura, ma che potrebbero essere determinati da un'affezione organica cerebrale e ipofisaria; si è potuto escludere una sindrome di Menière. Noi consigliamo un attento esame del metabolismo di base per poterci forse orientare sulla questione della malattia ipofisaria ».

Tutto ciò in un'epoca (23-XI-1927) in cui non era ancora stata comunicata da Cushing la sindrome da lui identificata.

Ultimamente (2-X-34) l'ammalato è stato ricoverato nella Clinica Medica dell'Università di Halle ove ci è stato possibile osservarlo: esprimo qui la mia gratitudine al prof. Brugsch che volle affidarmene la pubblicazione.

La sintomatologia non si è sostanzialmente modificata in questi ultimi anni: un anno fa il P. è stato colpito all'improvviso da un violento dolore al quadrante addominale destro, sotto l'arco costale, dolore che si irradiava alla regione scapolare destra e che fu diagnosticato come colica della cistifellea. Su tale reperto torneremo in seguito. Il P. ha continuato ad aumentare di peso, sicchè dai 98,6 kg. del 1927 è passato in sei anni a kg. 142.

Inoltre egli dice che contemporaneamente è diventato più basso: infatti misura oggi 170 cm. laddove sei anni fa era alto 175 cm. Adesso sono presenti affanno, cardiopalmo, sudorazioni profuse, stanchezza in seguito ai lavori più lievi. Cefalea di tempo in tempo e lipotimie accessuali. Sonno regolare.

Evidentissimo all'esame clinico appare l'abbondante deposito di grasso alla faccia e al tronco mentre le estremità appaiono normali. Il « volto di luna piena » ha un colorito rosso molto intenso tendente quasi al cianotico: anche molto evidenti appaiono le « striae rubrae » addominali specie nei quadranti inferiori. Crescita della barba e dei capelli, e distribuzione dei peli, normale. Mucose visibili ben irrorate. Gli occhi mostrano una rima palpebrale ristretta e si muovono liberamente; pupille uguali, rotonde reagiscono prontamente alla luce e alla convergenza. Punti d'emergenza del n. facciale indo-

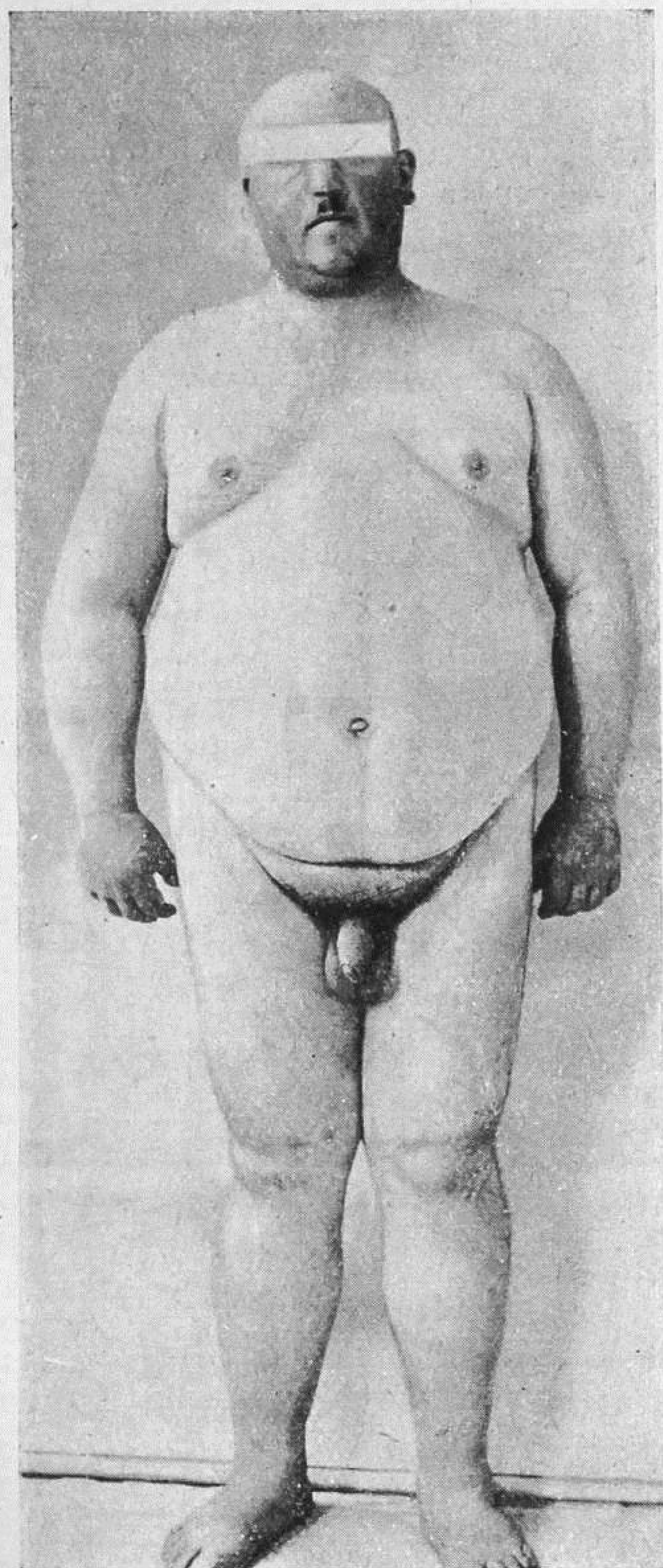


Fig. 1

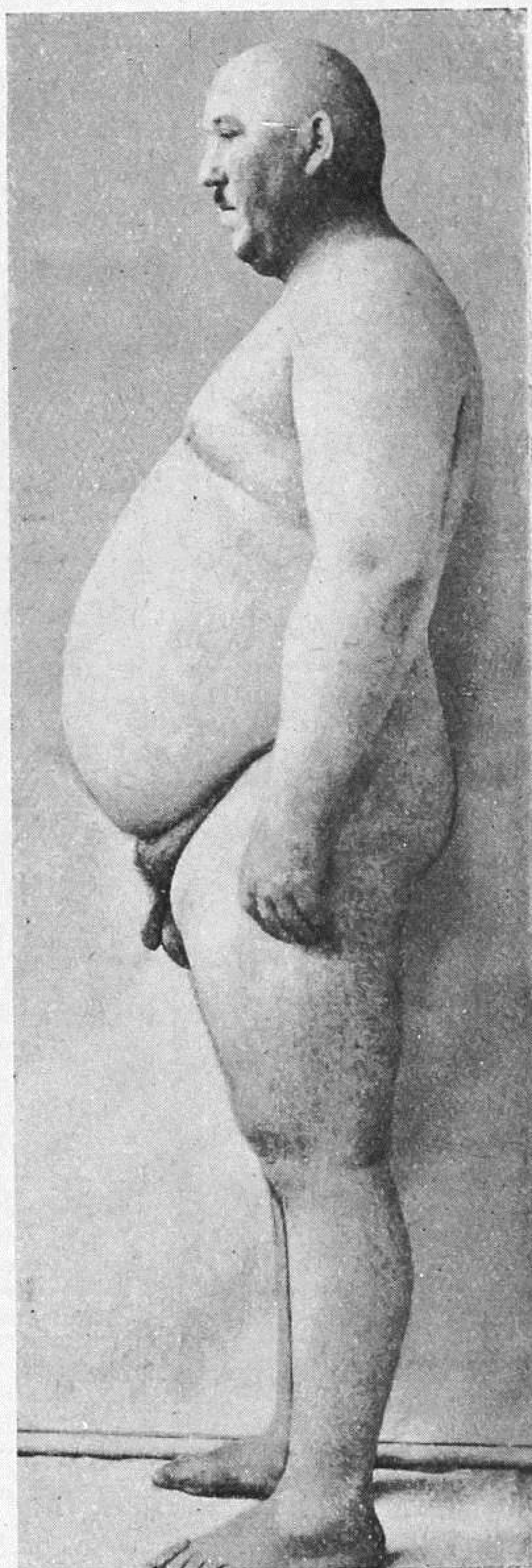


Fig. 2.



Fig. 3.

lori. Lingua umida, non coperta, è estroflessa senza deviazioni. Dentatura bene conservata. Tonsille e fauci non arrossate. Al collo non è tastabile struma, nè linfoghiandole.

Pel torace è evidente la cifosi del tratto dorsale della colonna vertebrale, il che concorda con la predetta diminuzione di statura: inoltre esso si presenta molto ampio con escursioni respiratorie ampie e regolari bilateralmente; la frequenza respiratoria è alquanto elevata. Murmure vescicolare normale. Il cuore appare alquanto ingrossato alla percussione, d'azione regolare; toni puri: polso ben riempito, 80 battute al minuto; pressione arteriosa (Riva-Rocci): 124/80. L'addome sorpassa di molto il piano toracico, ed impedisce, dato lo sviluppo del pannicolo adiposo, la palpazione degli organi interni. « Striae distensae ». All'estremità edemi molto evidenti (che si prestano, nell'annessa riproduzione fotografica, ad essere scambiati per depositi di grasso). Genitali esterni non atrofici, normali. I riflessi cutanei, eccetto gli addominali, e i tendinei, sono normali. Sensibilità indisturbata.

Un primo esame emocitometrico dette il seguente risultato: Hb: 103 %; Eritrociti: 4.840.000. Dopo alcuni giorni il quadro ematico era il seguente: Hb. 96 %. Eritrociti 5.530000; Leucociti 7.600.000, di cui:

Eosinofili: 3;
Forme giovani I.
Polinucleati neutrofili:
Con nucleo a bastoncino 4,
Con nucleo a segmento 50,
Linfociti 34,
Monociti 5.

Velocità di sedimentazione dei globuli rossi dopo un'ora (Westergreen): 3 mm.

Esame biochimico del sangue: Glicemia gr. 1,15 %; Calcemia mgr. 11,8 %; Potassiemia mgr. 20,3 %; Fosforemia mgr. 3,300 %; Colesterinemia gr. 0,330 %.

Esame sierologico: Wassermann negativa.

È qui annessa la riproduzione dell'immagine dell'ipofisi all'esame Roentgen:

La sella appare piccola a contorni sfumati.

Il metabolismo di base risultò: — 11,99 %; L'azione specifico-dinamica: 1° — 11,99 %; 2° + 13,45 %; 3° + 23,18 %; 4° + 20,03 %.

Venne somministrato, per la durata di tre giorni, ormone tireotropo dell'ipofisi: non si è avuta diminuzione di peso L'azione specifico-dinamica risultò allora la seguente: 1° + 12,12 %; 2° + 26,57 %; 3° + 16,05 %; 4° + 19,22 %.

Dopo tale periodo l'A. ha dovuto lasciare la Clinica.

Schilling ha descritto un caso simile di Cushing traumatico: si trattava di una giovane che era caduta all'età di 11 anni dall'altezza di circa 8 metri riportandone frattura della base cranica. D'allora ha notato arresto completo di sviluppo dell'apparato sessuale che tuttora sussiste. A 14 anni calcolosi renale: in quell'occasione visitato da un sanitario gli venne fatta diagnosi di « adiposità endocrina »; egli dice che dapprima questa adiposità si sviluppò lentamente mentre a 19 anni improvvisamente cominciò a farsi più evidente, sicchè il P. raggiunse allora 75 Kg.: per cui si sottopose ad una terapia dimagrante che ebbe a suo dire buon successo. Durante tale periodo subentrò anche poliuria notturna intensa. Alla fine di quest'anno il M. B. era di 25,9 %, e l'azione specifica dinamica molto bassa. Dopo circa 1 mese il M. B. era di 23,3 %, dopo 1 anno di 28 mentre l'azione specifica dinamica non dimostrava variazioni sensibili, dopo 1 1/2 anni, 23,0 %. Dopo prefison e tirossinoterapia il M. B. salì a 5,6 % ed il peso passò da kg. 90,9 a kg. 87. Fu allora operato di per calcolosi renale e inviato in Clinica medica per « Adiposità e cefalea ».

Il quadro clinico che Schilling riporta in brevi note è quello di un classico Cushing. È interessante come qui si sia avuta una reazione prolanica positiva nelle urine, mentre all'esame interfelometrico si è potuta stabilire una iperfunzione surrenale netta e ovarica; iperfunzione della tiroide, del testicolo e corteccia surrenale.

Numero	Caso	Data	Sesso	Età	Morte	Tipo dell'adenoma Peso dell'ipofisi	Obesità addominale	Amenorrea	Irsutismo	Strie addominali	Glicosuria	M. B.	Decalcificazione scheletrica	Tiroide	Paratiroidi	Timo	Pancreas	Ipertrofia cortico-surrenale	Gonadi	Arteriosclerosi	Osteomalacia	Ipertensione	Concausa della morte
1	Schmorl e Molineus	1913	f.	20	48	basofilo grosso	si	si	si	....	....	....	frattura	gozzo colloide	grosso adenoma	....	grasso	....	atrofia	....	tumore bruno ++	....	?
2	Anderson . .	1915	f.	21	26	basofilo	si	si	si	si	....	....	frattura	leggerm. ingrand.	normali	atrofico	....	si	senile	si	ossa fragili	+ 185	astenia
3	Zondek . . .	1923	f.	19	24	? piccolo	si	si	si	si	si	....	si	piccolo	?	atrofico	grasso	....	atrofia	....	si ++	....	erisipela
4	Raab Kraus .	1924	m.	?	31	basofilo 93 mmgr.	si	impotenza	no	si ++	si	....	si	leggerm. ingrand.	molto grosso	....	94 gr.	?	13.3 gr. non spermat	....	si ++	....	sepsi
5	Parker Weber	1926	f.	23	28	basofilo	si	si	....	si ++	....	+ 20	....	grande come una noce	....	molto grosso	....	si 11.9 gr.	atresici	si	?	++ 230	edema polmonare
6	Bauer. . . .	1930	f.	34	36	basofilo	si	si	si ++	si	si	+ 28	raggi X suggest.	piccolo basso cuboide	....	....	normale	nessuna	atrofia	si	?	+ 185	seguente a surrenectomia
7	Wieth-Petersen	1931	m.	20	24	?	si	impotenza	nessuno	si ++	si	normale	....	piccolo	....	....	normale	si	....	....	....	+ 190	dispnea respiratoria
8	Teel	1931	f.	15	20	basofili	si	?	si	....	....	+ 33	....	leggerm.	....	persistente	leggerm. slargato	si	corpo luteo	....	....	....	meningite
9	Moehlig. . .	1932	f.	34	43	basofili	si	castrato	si	si	....	+ 31 — 1	....	autopsia solo del cervello					....	....	....	++ 230	seguente a tiroidectom.
10	Bishop-Chose .	1932	f.	15	22	basofili	si	si	si ++	....	si	....	frattura	basso cuboide	....	....	....	....	atresico	si	....	++ 250	edema polmonare.
11	Berblinger . .	1932	f.	?	?	basofili	meno	castrato	si +	si	....	....	si	....	....	....	....	si	castrato	....	si senile	....	?
12	Reichmann . .	1932	f.	15 ?	36	cosinofilo ?	soltanto	si	si	....	....	....	si marcato	piccolo basso cuboide	....	non identif.	normale	si 8.5-15 gr.	atresico	si +	?	++ 210	seguente a surrenectomia
13	Miss. L. N. 1437	1921	f.	18	45	molto invad.	si	si	si	si	si	— 4	....	piccolo 11.5 gr.	molto grosso 21 gr.	non identif.	90 gr.	si 9-15 gr.	atresico	no ?	....	+ 170	operaz. sulla pituitaria
14	Miss. P. N. 42211	1932	f.	20	33	basofilo 71 mmgr.	specialmente la faccia	si	si +	si +	si	— 40 — 1	frattura	piccolo 15 gr.	molto grosso.	atrofico	grosso	si	atresico	si ++	si piccolo	++ 240	edema polmonare

Nelle grandi linee le osservazioni ulteriori hanno quindi confermato i risultati degli studi clinici e anatomo-patologici di H. Cushing; il confronto tra le tabelle riassumenti le osservazioni di quest'ultimo quinquennio e le originali dell'A. americano è a volte completo.

Quanto al sesso risulta definitivamente acquisita la maggior frequenza del femminile (Mohling) secondo Cushing stesso la proporzione sarebbe di 5:1. Per lo più si tratta di gente dai 10 ai 30 anni (Roversi) ma sono stati descritti casi anche nei bambini e nei vecchi: Schmidt riporta infatti il caso di una donna di 61 anni: in genere l'inizio della malattia è a 21 anni per gli uomini e a 27 per le donne (Raab), ma talora i disturbi ipofisari risalgono a parecchio tempo addietro (Schilling).

Sulla caratteristica disposizione dell'adiposità sono d'accordo quasi unanime gli AA. Anche pel nostro caso faccia lunare, di colorito eritrocianotico intenso; il collo appare largo il torace lo è nelle regioni mammarie e sottoscapolari, l'addome è prominente. Appare anche dalla riproduzione fotografica che riportiamo, che anche pel nostro le estremità sono risparmiate dall'infiltrazione di grasso. Comunque l'esperienza clinica e condizioni sperimentali concordano nel reperto d'un certo grado di adiposità nell'insufficienza ipofisaria: Schmidt poi ha dimostrato che solo le lesioni tuberali erano in grado di provocare adiposità più notevoli: anche qui per Raab la clinica concorderebbe con l'esperienza che più notevole sarebbe l'adiposità e più rapidamente essa evolverebbe in quei P. in cui v'ha lesione tuberale: comunque essa si svilupperebbe pel Cushing in un tempo che va da poche settimane ad un massimo di un anno; si giungerebbe così nel pituitarismo basofilo attraverso una iperattivazione del meccanismo tuber-ipofisario secondo Cushing ad interessare la funzionalità del lobo intermedio sino a poliurie e polidipsie talvolta di alto grado.

Ad una iperincrezione della neuroipofisi Cushing ha ascritto l'ipertensione che qui mancherebbe a sua detta l'influsso surrenalico dato che istologicamente egli ha trovato tessuto cromaffine indenne: ciò ha richiamato l'attenzione degli AA. sullo stato dell'adenoipofisi in malattie a dose ipertensiva; basofilia ha visto quindi Berblinger nell'uremia, e per primo Kraus nell'ipertensione; ora è in questa basofilia, nell'attivazione basofila della neuroipofisi che Cushing troverebbe il meccanismo del fenomeno ipertensivo più che in un ipersurrenalismo: che quest'ultimo non si debba così nettamente escludere è però oggi opinione corrente: Kraus osserva che una parte della sintomatologia clinica del Cushing (iperglicemia, ipertensione, irsutismo) svela la probabile iperfunzione del corticosurrene: con ciò non si riporta necessariamente tutto il quadro clinico a questa iperplasia surrenalica (Bauer) che basterebbe la caratteristica adiposità e l'osteoporosi a determinare un quadro clinico a sè: solo l'interpretazione oggi è voluta anche per il Cushing nel senso di una malattia endocrina plurighiandolare: su questo punto interessante ritorneremo: comunque è bene insistere sull'importanza di questo sintomo dato che ad es. Raab lo ha trovato in 24 dei suoi 26 casi.

Da un altro dato non si può prescindere nella considerazione dei fattori che portano all'ipertensione: ed è che in questi P. il sistema arteriale è esposto ad una ipercolesterinemia e ad una ipercalcemia che accompagnano l'osteomalacia essendo per la tunica media qui è indubbiamente favorito il processo calciofissatore per la presenza a livello dell'intima di un ergosterolo attivo.

L'osteoporosi è l'altro sintomo di osservazione frequente in questi P. ed

è presente anche nel nostro: si è avuto infatti qui un abbassamento della statura di 5 cm., ed il netto reperto radiologico conferma la presenza di questo sintomo.

All'infuori dei casi di Shmorl e Molineus in cui v'era adenoma paratiroidico ed i cui reperti autoptici parlano di basofilismo a carico della pituitaria Cushing stesso dice che è difficile ammettere una osteoporosi quale noi l'osserviamo nella malattia come secondaria solo ad una iperfunzione della ghiandola paratiroidea: per altro sfortunatamente le paratiroidi non sono state sempre osservate e comunque quasi mai si è messo in evidenza un adenoma a carico di esse (Anderson). Di riscontro v'è l'osservazione di Bergstrand che ha notato come ogni sintomo di iperparatiroidismo può mancare mentre v'è tumore delle paratiroidi. Comunque anche osservazioni di altri AA. successive a quelle di Cushing hanno confermati i dati autoptici dell'A. americano (Anderson). Nel P. di Zondek v'è una dilatazione capillare dei vasi delle paratiroidi; nel P. di Mooser si trovò solo una paratiroide (di 4 × 3 × 2 mm.) in cui v'era aumento del connettivo. Rutishauer trovò lipomatosi nei suoi tre casi di Cushing: inoltre egli ha osservati come le alterazioni ossee non erano affatto simili a quelle dell'iperparatiroidismo: però ha descritto un caso di Cushing in cui v'era anche malattia di Reklinghausen.

La calcemia Cushing ha potuto considerarla solo in due dei suoi P. In uno da un tasso inizialmente basso (7,1-8,9 Mg.) in un ulteriore osservazione essa si elevò ad un tasso normale (10 mg.). In un altro P. di Aub v'era un bilancio calcico negativo: lo stesso si ebbe in un P. di van Buchem.

Tutti questi dati rendono poco probabile l'ipotesi che nell'osteoporosi del Cushing il ruolo predominante lo si debba attribuire alle paratiroidi. Rutishauer pensa ad un'azione diretta dell'adenoma basofilo stesso, sulla base del dato di fatto che si sa come l'ipofisi abbia di per sè grande influenza sull'ossificazione dello scheletro e che le alterazioni ossee consistono in un ossificazione deficiente per così dire mentre la costituzione generale scheletrica non ne è alterata in contrasto con l'atrofia osteoclastica o con l'osteite fibrosa cistica dell'ipertiroidismo e dell'iperparatiroidismo.

Ad una ipotesi del tutto opposta la considerazione del bilancio calcico di questi malati ci porta: l'ipocalcemia dei P. di Cushing van Buchem la considera piuttosto in relazione ad un ipoparatiroidismo: ma questo A. fa poi osservare che non v'è in questi P. (egli ne riporta un caso) l'iperfosfatemia e che anzi il fosforo inorganico risulta spesso abbassato.

Un dato interessante si può desumere dallo studio dell'osteoporosi da Cushing ed è che essa si esercita con grande prevalenza a carico delle coste, vertebre, cranio mentre per le ossa della estremità la decalcificazione è minore. In verità Cushing riporta il caso di una frattura dell'omero ma questo è un caso isolato nè v'era pel resto una osteoporosi di alto grado. Rutishauer trovò che in un caso rarefazione nella corticale del femore e Raub ammette che anche le ossa lunghe erano osteoporotiche. Però in quasi tutti i casi (23 dei 33 casi riportati da Raab) viene riportata una cifosi a carico del torace è legata, come per il nostro caso una notevole diminuzione della statura. Fratture spontanee si sono avute solo a carico delle coste, sterno e bacino e comunque in conclusione anche in quei casi in cui osteoporosi v'era anche a carico delle ossa delle estremità, essa era qui molto meno marcata che nelle ossa brevi.

Una glicosuria transitoria è in questi P. un reperto comune: vi sono ondate di iperglicemia come accade per l'acromegalia, spesso passeggere, ca-

ratterizzate per alcuni casi della letteratura da insulino-resistenza e che cedono poi spontaneamente. Gli AA. riportano questo antagonismo pituitario pancreatico alle condizioni della neuroipofisi: in questo senso concludevano sin dal 1923 le ricerche di Burn.

Insorgono con l'adiposità e con essa evolvono le Striae distensae sulla loro importanza come segno patognomonico di affezioni ipofisarie ha recentemente insistito Schilling; queste vergature a disposizione caratteristica in regioni di predilezione (parte inferiore del corpo, addome, coscie) scartata l'idea di una etiogenesi puramente meccanica sono sembrate ad alcuni AA. effetto di una iperincrezione dell'adenoipofisi, e sarebbe riuscito a Schellong di dimostrarlo e per quanto riguarda il Cushing sono forse in rapporto con la secrezione basofila o forse delle cellule principali dello stesso lobo (cromofobe). Il Pende ha già da molti anni emesso l'ipotesi che queste striature siano l'effetto di un ormone « rilassante » dell'adenoipofisi. Va inoltre per parte della cute tendenza ad emorragie, asciuttezza, talora notevole cheratosi.

Un sintomo precoce che talvolta è apparso degli anni prima che la sindrome di Cushing si manifestasse definitivamente è fornito dalla insufficienza delle gonadi (28 casi su 33 « Cushing » considerati da Raab): nella donna ad un periodo di oligomenorrea seguono in genere mestruazioni irregolari e quindi si installa una amenorrea totale più o meno duratura. In una P. di Cushing in amenorrea l'esame delle ovaie dimostrò che vi era stata una follicolonizzazione intensa come si ha negli stati di iperpituitarismo e di acromegalia ma era mancato l'elemento maturante il follicolo ed il luteinizzante il chè era sufficiente a spiegare l'amenorrea. La iniezione in topi delle urine di questa P. diede risultato negativo ai fini della dimostrazione di un ormone gonadotropo, ma ciò si deve alla scarsa recettività di questi animali come riuscì all'A. di dimostrare con successivi esperimenti su conigli.

Inoltre le P. di Cushing hanno ipoplasia degli organi genitali il che discorda con il reperto di una macrosplancnia caratteristica dell'iperpituitarismo a acromegalia. Quindi si hanno tutti gli elementi per negare un rapporto tra cellule basofile ed ormone gonadotropo: su tale punto ritorneremo in seguito: bisogna però considerare che la questione anche dopo gli studi di Ascheim e Zondek sull'ormone maturante del sesso, si è resa ancor più difficile dato che non ci è nota la costituzione chimica di questi ormoni come poco sappiamo della loro maniera d'azione tanto variabile e dell'impreciso punto onde essi originano. Un disturbo che cada in sì delicato meccanismo è difficile chiarirlo completamente sulla base clinica e anatomo clinica delle condizioni in cui si trovano le ghiandole sessuali.

D'altra parte sono stati descritti casi di Cushing in cui le gonadi non sono state interessate dal processo (caso di Van Buchem di un uomo di 43 anni e di J. C. Lawrence e H. M. Zimmermann) in cui l'esame istologico ha dimostrato l'esistenza di una spermatogenesi attiva nei due testicoli.

Anche i caratteri sessuali secondari sono influenzati: nella donna è stata da molto tempo notata ipertricosi: sulle guance, sul mento, sulle labbra; sul corpo la disposizione dei peli ricorda quella dell'uomo, lungo la linea alba mentre frequentemente ne risultano coperte anche le parti interne ed esterne delle cosce e la regione sacro coccigea. Le sopracciglia intanto si infoltiscono (22 dei 25 casi femminili di Raab).

Nei fanciulli affetti da Cushing v'ha precocità di sviluppo della pelurie ascello-pubica e facciale.

Tutto ciò più che alla basofilia dell'adenoipofisi gli AA. sono oggi d'accordo nell'attribuirlo all'ipercorticosurrenalismo nel quadro di una reazione plurighiandolare della malattia di Cushing.

Frequentemente questi malati sono degli astenici: nel caso di C. Pero il malato era giunto sino ad uno stato di vera pseudo-paralisi.

Delle poliglobulie più o meno notevoli sono frequentemente notate nelle diverse pubblicazioni di sindromi di Cushing. Talora si tratta di vere eritremie (C. Pero 6.600.000) onde Jamin parla di pletora ipofisaria, in questi malati. La formula ematica offre reperti più o meno normali: v'è il caso di Medwei e Wermer in cui era presente una lieve reazione mielogena. Solo il malato di Schmidt ha avuto porpora cutanea, con Rumpel Leede positiva e piastrinopenia.

*
* *

Una valutazione clinica della situazione generale endocrina propria del Cushing sostenuta dai dati clinici e anatomici oggi sufficientemente noti alla letteratura è tanto più interessante in quanto l'impressione di una poliendocrinopatia che stesse alla base della malattia Cushinghiana si è venuta sempre più affermando.

Per l'ipofisi si è venuto confermando il concetto di A. Schuller che solo nel 17 % dei casi sarebbe possibile dimostrare radiologicamente un allargamento della sella turcica mentre secondo Raab tale percentuale sarebbe ancora più bassa (5 casi su 33); il che costituirebbe ancora un criterio diagnostico dell'adenoma basofilo dall'eosinofilo. Le clinoidi sono spesso in preda di processi di usura e decalcificazione (Cushing, Pardee, Anderson, Minciotti). Ciò andrebbe d'accordo con il risultato delle osservazioni di alcuni AA. che avrebbero trovata adenoipofisi di volume normale (6 casi della letteratura).

Quanto alla citologia istologica nella maggioranza dei casi la basofilia adenoipofisaria è stata confermata, ma si sono anche pubblicati casi in cui l'adenoma non era nettamente basofila (Graef, Bunim e Rotino) o era indeterminabile dal punto di vista istologico o mancava del tutto anche dopo esami eseguiti con estrema accuratezza e indubbia competenza (Turner, Leyton, Mooser, Bauer, Keppler, Gamna).

V'è di più: casi tipici di Cushing vi sono in cui v'era adenoma cromofobo (Bettoni, Minciotti, e recentemente C. J. Fuller e D. S. Russel), eosinofilo (Hornek, Sokolow) e adenoma con cellule della parsa intermedia (Mc. Collum).

Quanto alla tiroide sorprende che negli stati di pituitarismo basofilo la sua funzione non risulti nettamente alterata: ciò è tanto più notevole in quanto si sa dell'ipertiroidismo talvolta molto marcato che segue all'ipofisarismo eosinofilo onde si giunge negli acromegalici talvolta alla tiroidectomia. Il metabolismo di base comunque offre notevoli oscillazioni da un caso all'altro e larghe variazioni si notano anche nello stesso malato dopo intervalli di tempo. Rutisauer ha notato come cifre estreme tassi di — 30 a + 27 %: anche per il nostro caso si è avuta una cifra oscillante su 11,99 %.

Del resto a seguire l'idea di Cushing non è riuscito agli sperimentatori di dimostrare un sicuro effetto della neuroipofisi (Geiling e collab.) sul metabolismo basale.

Concorda con questi dati il reperto autoptico di ghiandole tanto piccole e atrofiche che ricche di colloide.

Per la paratiroide, il deciso scompenso dell'equilibrio calcico a livello del sangue e dei tessuti ossei doveva necessariamente richiamare l'idea di Collip e Collaboratori di una attivazione dell'osteoclasia con conseguente perdita per lo scheletro di calciofosfato ad opera di una iperincrezione di paratormone: un adenoma paratiroideo poteva essere sospettato in quei Cushing ipercalcemici e ipofosfatemici con aumento di fosfatasi nel sangue secondo Aub. Tale reperto però non è assolutamente la norma (caso di Schmorl e Molineus) (Raab, Kraus, Minciotti, Lawrence, Zimmermann) e d'altra parte resta sempre una ipotesi molto ardita riferire le alterazioni scheletriche e biochimiche suddette ad una qualsiasi iperfunzione ipofisaria: mancano dati in questo senso.

Timo: Cushing stesso riporta casi della sua malattia descritti da Leyton, Turnbull e Bratton in cui l'autopsia mise in evidenza un cancro del timo, mentre per il caso di Fritsche e Kleby il timo era talmente ipertrofico che gli AA. riportano a ciò la causa di morte anzichè al notevole adenoma ipofisario del P. Successivamente un altro caso hanno riportato Waller e Collaboratori in cui venne riscontrata una neoplasia timica.

Per le surrenali da quanto si è detto e dall'esame di tutti i casi di Cushing si può concludere per una iperplasia della corticale che va sovente sino alla formazione di adenoma sopratutto a carico della zona fascicolata.

Gonadi: per le ovaia esse sono piccole, atrofiche, sclerotiche. Tuttavia possono vedersi numerosi follicoli di Graaf, dei punti emorragici e dei follicoli luteinizzati come nel tipico caso descritto da H. Bergstrand quindi tutte le reazioni quali si riscontrano nel topo sottoposto a iniezioni di ormone gonadotropo. Soltanto che ciò non implica come nel caso di Bergstrand la positività della reazione di Aschheim-Zondek.

Per i testicoli frequentemente si ha riduzione di volume e assenza dei fenomeni di spermatogenesi come per il nostro caso. Tuttavia in alcuni casi v'è spermatogenesi attiva (caso descritto da Lawrence e Zimmermann). Per il resto sono state descritte a carico dei reni lesioni a tipo di nefrite cronica, di ateromatosi diffusa dei grandi vasi, di calcoli renali (caso di C. Gamna, G. P. Cucco).

Frequentemente v'è anche ipertrofia di cuore ed estesi sono anche i processi d'arteriosclerosi. Nei casi di O. Marburg e di Gamna v'erano importanti lesioni anche a carico dei muscoli striati.

*
* *

Da tutto quest'assieme di considerazioni cliniche e di dati antomoclinici è difficile fissare con sicurezza alcuni concetti poichè anche quelli che in un primo tempo sembravano più certi e tali da assicurare il diagnostico e la patogenesi della sindrome in discussione sono venuti poi evolvendo e involendosi man mano che l'indagine si è fatta più profonda. Casi clinici tipici hanno svelato all'autopsia lesioni tutt'altro che note mentre altri P creduti

ad es. dei corticosurrenali hanno dimostrato di essere stati dei veri malati di Cushing. Infine si devono ricordare i lavori di Costello, di Susmann (citati da Kessel e da Schachter-Nancy) e quelli recenti di Müller che hanno dimostrata l'esistenza di adenomi basofili tipici in malati che durante la vita non non avevano mai dimostrata la sintomatologia tipica della malattia di Cushing. È quindi superata l'idea di Raab che nella sindrome di Cushing vedeva l'espressione di una compressione dei centri tuberali dovuta all'adenoma ipofisario: l'adenoipofisi infatti è solo microscopicamente ipertrofica, o comunque se ipertrofia a suo carico v'è, essa resta intraghiandolare e intrasellare.

La spiegazione che Cushing ha dato alla sua sindrome ha tenuto il campo per parecchi anni: qui l'adenoma influenzerebbe con una endocrinia sua i centri vegetativi e metabolici del tuber: e ciò spiegherebbe l'adiposità: inoltre il basofilismo ipofisario attraverso un'assieme di correlazioni interormoniche influenzerebbe l'attività endocrina delle altre ghiandole determinando particolari orientamenti dell'attività funzionale di questi sino al complesso quadro terminale quale noi osserviamo nei suoi ammalati: ecco quindi l'iperincrezione di ormoni gonadotropi favorenti sia alla maturazione dei follicoli che la loro luteinizzazione, con i risultati di cicli ovarici precipitosi, irregolari, sino all'esaurimento delle funzioni ovariche e alla sterilizzazione ormonale di Zondek; l'ipercorticosurrenalismo consensuale che sopravviene anche negli animali dopo innesto di preipofisi o con somministrazione di prolan A. che trova riscontro nell'aumento delle cellule basofile nell'ipertensione e nella loro diminuzione nell'Addison, mentre atrofia surrenale si ha negli ipofisectomizzati; ricerche che troverebbero riscontro negli ormoni corticotropo e adrenotropo recentemente isolati da Collojo e da Anselmino e collaboratori; l'iperparatiroidismo talora dimostrato che spiegherebbe l'osteoporosi, o comunque il fatto che nell'età senile se v'ha osteoporosi v'ha anche aumento delle cellule basofile; l'azione diabetogena che Cushing ha ammesso per l'ipofisi, dato anche che nei suoi malati a spiegare le curve del metabolismo carboidrato mancherebbero le lesioni anatomiche proprio del diabete pancreatico.

Dai primi esperimenti di Howell sulla neuro ipofisi all'affermazione di Cushing sulla sua « Attivazione basofila » come momento patogenetico essenziale della sua malattia erano passati 45 anni; e l'Autore americano in una lettera indirizzata a Kessel dice: « What is chiefly needed for the progress of the knowledge is a greater number of pathologically verified cases and less clinical speculation regarding the etiology ». Ma quanto l'anatomia patologica dell'edema ipofisario ha fornito, col reperto di casi clinici tipici di Cushing in cui non v'era basofilismo o v'era un'ipofisi assolutamente normale od in preda ad adenoma cromofobo e persino eosinofilo ha lasciata assolutamente insoluta in questo senso la questione.

Una via larga e sicura si è aperta col progredire degli studi endocrinologici quando sono biologicamente assodate l'esistenza e la portata di correlazioni ormonali preipofisarie e sempre più precisamente individuate nella loro origine e modo d'azione. Qui ne verrà prospettata la parte più direttamente in rapporto con la sindrome Cushinghiana.

Alle cellule eosinofile della adenoipofisi viene quasi sicuramente attribuita l'increzione dell'ormone della crescenza di Evans, la somatotropina di

Evans e Long, e sembra si debba anche la produzione dell'ormone antiinsulare di Luk che agirebbe sulla mobilizzazione adrenalinica attraverso il terzo ventricolo, il centro dello zucchero ed il sistema midollare.

Dalle cellule fondamentali sembra (Kraus) derivi il proclactin (Lyons, Riddle), ormone gatattogogo; esse infatti sono aumentate nella gravidanza: ma Schilling nota che esse non hanno particolare importanza nel Cushing.

È all'increzione delle cellule basofile secondo il parare unanime di Smith, Berblinger, B. Zondek, Evans e Simpson che si deve invece il prolan cui Evans ha aggiunto il Simprolan ritrovato anche nelle urine dei castrati e dei vecchi e Zondek il prosylan: solo coll'azione combinata del symprolan e del prosylan con il prolan urinario è possibile ottenere il completo sviluppo dei ratti e topi impuberi onde anche Evans e Zondek ammettono che si debba parlare oggi di altri due prolan oltre l'A e il B.

In verità vi sono Autori (Collin) che parlano di unitarismo per le cellule ipofisarie ritenendo le acidofile e le basofile degli stati granulosi derivati dalle cellule fondamentali: ma questo modo di vedere non tiene conto delle caratteristiche funzionali delle varie specie di cellule e poi Cushing ha fatto notare che ad ognuna di esse corrisponde un adenoma caratteristico.

Per il tireotropo (Loeb ed Aron) di recente dimostrato anche per l'uomo (Müller, Eitel, e Loesser), le variazioni talvolta notevoli proprie della malatsia e dello stesso malato di Cushing sono però piuttosto nel senso di una ipoincrezione: nel chè concorda Schilling: il fatto che l'adenoma basofilo e l'eosinofilo si comportano similmente di fronte al metabolismo di base sembra fa rescludere una netta correlazione tra le cellule granulari dell'ipofisi e oggi si ammette difatti che l'ormone tireotropo sia piuttosto in rapporto con le cellule fondamentali dell'adenoipofisi.

Ormone paratireotropo (Anselmino e Hoffmann): l'ipofisi di Hildebrand che nel Cushing l'osteoporosi sia di origine ipoparatriidea lascia credere che quest'ormone sia citologicamente d'origine basofila.

Ormone adrenotropo (Collip, Anselmino e Hoffmann e Herold) che Anselmino ed Herold identificarono col contrainsulare di Lucke e col diabetogeno di Houssay: secondo Lucke quest'ormone sarebbe citologicamente di derivazione acidofila nel che concorderebbero le osservazioni di Schilling in un caso di « malattia di Marfan ».

Per il corticotropo Anselmino, Hoffmann ed Herold ammettono che dovrebbe essere in relazione con le cellule basofile dell'adeno ipofisi dato che l'ipernefroma del corticosurrene porta ad un quadro molto simile all'adenoma basofilo differenziandosene solo per la mancanza di osteoporosi nei casi puri (Snapper 7 casi, Broster 7 casi, Kepler 2 casi) ed in ciò concorderebbe l'osservazione di Cushing per il caso di Bauer: è interessante il fatto che la somministrazione di ormoni del lobo ipofisario anteriore stimola le surrenali atrofizzantesi negli animali tiroidectomizzati (Evans): infine sembra assodato dalle ricerche di Swingle e Pfeiffner, Hartman, Kendall che l'ormone corticotropo eserciti la sua funzione anche sulla cortina.

Non si è riusciti sinora ad isolare dal corticotropo l'ormone pancreatropo di Anselmino ed Hoffmann che favorisce la glicogenolisi epatica ed ha azione diabetogena sugli isolotti del pancreas: i due ormoni esplicano azione sinergica sul ricambio dei carboidrati e nella sintesi dei grassi. Sembra ad alcuni Autori che essi possano essere ritenuai di origine basofila preipofisaria (Schilling).

L'origine identica al corticotropo, derivato dalle cellule eosinofile. È probabile sia un terzo ormone, l'ormone melanoforo (Hogben, Winton, Jores) sebbene non sia ben assodata la sua importanza nell'uomo.

Per l'ormone chetogeno (Fettstoffwechselhormon di Anselmino e Hoffmann, Orofisina di Magistris) separabile coll'ultrafiltrazione dall'ormone del ricambio carbidrato si sa che abbassa il metabolismo basale e sembra sinergico alla lipoitrina di Raab ad azione lipolitica: il suo effetto è aumentato nella magrezza (Beruso) diminuito nell'adiposità (Raab e Kerschbaum) esso però non sarebbe soltanto di origine preipofisaria. Il fatto che nell'iperfunzione di lipoitrina (Cushing, Raab) fa piuttosto pensare ad una origine eosinofila o delle cellule basofile dell'ormone (Schilling). Ma forse qui le condizioni sono quali Kraus ha immaginate: è forse il ricambio lipidico il fattore primario risultandone secondariamente l'ipertrofia basofila: chè nell'80 % degli adiposi v'ha aumento delle cellule basofile) Kraus, Traub e Zeynek). La difficoltà di una spiegazione come Schilling fa notare è però nel fatto che v'ha indubbiamente a che fare in questi casi con un disturbo di increzione plurighiandolare data l'ipofunzione tiroidea sessuale, la compartecipazione della post-ipofisi e del terzo ventricolo, l'azione del timo, pancreas, e sopratutto dei surreni.

Per il lobo medio, l'intermedina di Zondek sembra a Raab e Pende che abbia la sua importanza nel fenomeno di pigmentazione di alcuni casi di Cushing.

Il concetto patogenetico è andato evolvendo onde più che alla monoendocrinosi di Cushing oggi la maggior parte degli AA. crede ad una affezione di natura plurighiandolare: Gamna che ha eseguito a detta di Cushing stesso lo studio clinico più completo di un caso della malattia, dice anzi che c'è anche la possibilità di forme in cui tra i fenomeni propri del Cushing più o meno completi, si avanzano sino a mettersi in primo piano altre manifestazioni: vi sono i casi di Bauer e Wassing di adiposità e diabete mellito senza atrofia genitale e ipertensione e quello di Bettoni di una sindrome neuroipofisaria con amenorrea, adiposità, virilismo, ipertensione e diabete mellito, in cui si riscontrò poi l'adenoma ipofisario a cellule fondamentali e un piccolo adenoma corticosurrenale.

È questione anche di tempo e di fase in cui cade l'osservazione clinica: così Bauer e Parkes Weber hanno descritto due casi di interrenalismo che sono stati poi accertati quali malati basofili ipofisari; onde poi Bauer scrisse che « das klinische Syndrom des hypophysären Basophilismus durch einen sekundären Ueberfunktion der Nebennierenrinde Zustande kommt »: anche per queste considerazioni risulta evidente l'affezione plurighiandolare, e ciò appare sempre più fondato se si pensa alla discordanza evidente dei reperti della citologia istologica a carico dell'adenoipofisi: su ciò abbiamo già detto: è comunque notevole come Cushing stesso abbia trovato su 8 casi solo in 3 adenoma indifferente, in uno sclerosi ed in due l'aspetto era perfettamente normale. Di 39 casi della letteratura Gamna e Farconi hanno visto che in 21 v'era l'adenoma basofilo, in 2 semplice aumento delle cellule basofile, in uno adenoma eosinofilo, in uno adenoma a cellule fondamentali, mentre per altri 14 non v'era nè adenoma nè aumento delle cellule basofile: di questi ultimi 5 avevano tumore corticosurrenale e anche Gamna riporta un caso simile.

Ciò si deve al fatto che come dice Pende noi non conosciamo ancora quale è l'aspetto istologico di una ipofisi che funzioni più del normale, anzi come giustamente osserva Cushing, non conosciamo ancora bene quale è la struttura ipofisaria normale nelle varie età e nelle varie condizioni fisiologiche. Sopratutto per la preipofisi, data la varietà degli elementi cellulari che la costituiscono e di cui non conosciamo ancora con sicurezza il significato funzionale ci è ancora impossbile di stabilire se l'iperfunzione di questa parte dell'apparato ipofisario è caratterizzata da un aumento delle cellule acidofile come vogliono alcuni o da un aumento della colloide, o da un aumento ed ipertrofia delle cellule fondamentali o delle cellule basofile o di tutte queste varietà cellulari. Noi ci atteniamo al principio che a seconda dei bisogni dell'organismo, possono formarsi nella ipofisi alcuni ormoni anzichè altri e che gli aspetti istologici dell'iperfunzione ipofisaria possono essere per ciò molteplici. Per ragioni analoghe è difficile giudicare dalla struttura uno stato di insufficienza secretoria della ghiandola, potendo alcuni ormoni essere deficienti o assenti, altri secreti in quantità normale pure in una ghiandola diminuita di volume. D'altra parte il trovare una ghiandola iperplastica, in parte od in totalità non ci autorizza ad ammettere una iperfunzione vera o per lo meno totale.

Possiamo concludere con Gamna che « l'adenoma basofilo è ben lungi dal rappresentare un elemento costante ed obbligato della sindrome di Cushing nè da prendere quel posto di fattore patogenetico preciso che, sembrava dare alla distrofia un significato preciso di una ben determinata funzione ipofisaria ». Oggi il Cushing è ravvicinato sempre più all'ipercortico surrenalismo da cui lo distinguono le striae l'osteoporosi, le alterazioni dell'apparato muscolare e lagamentoso l'ipotiroidismo, la grave astenia, il rallentamento del ricambio energetico di base. Deviazione endocrina più complessa dunque nel morbo di Cushing che lascia presumere l'intervento dei fattori multipli e di interferenze più complicate e più difficili a dissociare e a riconoscere nel loro singolo fattore patogenetico che mantiene d'altra parte alla sindrome una spiccata individualità clinica.

Quanto alla terapia un trattamento che ha dato qualche risultato è la Roentgenterapia profonda ipofisaria. Risultati favorevoli su 99 casi di tumori ipofisari riportano Beclère, Tangeas, Kupferle, e Szily, Heinismann e Czorny, Bremer, Copper e Sluys: si ebbe qui un deciso miglioramento dei sintomi che in qualche caso si installò definitivamente.

La maggior parte dei tumori ipofisari sono Roentgen sensibili; inoltre sono possibili applicazioni Roentgen a dosi particolarmente alte dato che non v'è timore di ledere i tessuti vicini; il tessuto nervoso altamente differenziato presenta secondo la legge di Bergmann e Tribondeau un alto grado di roentgenresistenza, concetto che fu sperimentalmente confermato da Tark-Lanoff Rodet, Bertin e Beiz e Walter che hanno dimostrato che non si inducono lesioni tissulari nel sistema nervoso centrale neanche irradiando con dosi molto più intense delle terapeutiche. Se si tiene poi conto che l'ipofisi in ragione della sua situazione più o meno equidistante dai diversi punti del perimetro cranico può essere irradiata utilizzando molteplici campi di irradiazione, si giunge alla conclusione che abbiamo la possibilità di irradiarne i tumori con dosi anche molto grandi da cui dipende, secondo Miranda e Gallina il successo nella terapia.

Alle stesse conclusioni giunge Jamin. e P. Hanssen in un recente lavoro. Si è consigliata anche l'irradiazione delle paratiroidi e delle surrenali.

Un buon risultato come terapia adiuvante ha ottenuto K. H. Hildebrand coll'ergosterina irradiata e J. Lendwai dall'opoterapia paratiroidea. Più ampia diffusione ha ottenuto specie negli ultimi tempi la terapia follicolinica anche nell'uomo. Di un caso molto convincente riferisce Laquer.

BIBLIOGRAFIA.

Alajouanine, T. De Martel, T. Guillaum, R. Thurel. Rev. Neurol., 730-730, mag. 1933.
Anselmino e Hoffmann. Klin. Wochr., 250, 1931.
Anselmino e Hoffmann. Klin. Wschr., 209, 1934.
Id., Id., Id. Klin. Wschr..1724, 1934.
Aron C. R., Soc. Biol., Paris, 109, 1932, Presse Méd., 1932.
Anselmino e Hoffmann. Klin. Wschr., 1048, 1934.
Id. Id. Ibid., 1944, 1934.
Id. Id. Ibid., 44, 1933.
G. Arce, P. Diego. Arch. Españ. de Pediat., 18, 193, 212, aprile 1934.
Anderson. Glasg. M. J., *83*, 1178, 1915.
Aschoff. Anat. Patol.
M. Bertolotti. Riv. oto-neuro oftal., 10, 497, 504, sett.-ott. 1919.
Berblinger. Klin. Wo., 13, 1934; Mediz. Klin., 25, 1933.
L. Binet. Presse Méd., 99, 1934.
M. Borlado, R. Pardal. Arch. Arg. de neurol., 45, 50, ott.-nov. 1933.
F. S. P. Ven Buchem Z. klin. Med., 127, 1934.
E. G. Baunich. M. Clin. Nor. Americ., 18, 411-472, sett. 1934.
Th. Bauer, H. Wassing. Klin. W. 26, 1236, 1234, 1934.
L. Baumgartner. Biol e Med., 55, 545-759, mag. 1935.
Broster. Lancet, 21, 1934.
Bettoni. Arch. Pat. Clin. Med. 12, 1932.
A. Bronzini. Boll. d. mal. d. orecchio, gola, naso, 53, 15-21 genn. 1935.
H. Bergstrand, H. G. Close. Guy's Hosp. Rep., 82, 143-153, aprile 1932.
Berblinger. Mediz. Klin., 27-28-29, 1937.
J. Bouguet. Encephal., 27, 113-128, febbr. 1932.
Bauer. Klin. W., 40, 1933.
Id. Wien. Klin. Vo., 43, 283, 1930.
Id. Folia Medica, 1935.
G. Bisch e G. Campanilla. Rivista oto-neuro-oftal., 9-414-421, luglio-agosto 1932.
Berblinger. Guj. Hosp. Rep., 11, 1239, 1932.
W. L. Brown e C. Scward. Med. I.,10, 1935.
K. J. Cross. Australia a. Newzealand J. Surg., 3, 285-287, genn. 1934.
H. Cushing. Harvey ser., 1932-1933, 90-198, 1934.
Id. Bull. Johns Hopkins Hosp., 50, 134-195, marzo 1932.
Id. Arch. Inter., Med., 51, 487-557, aprile 1933.
Id. J. Nerv. e ment. Dis., 76, 50-56, luglio 1932.
Id. J. A. M. A., 99, 381-284 lug., 23, 1932.
R. M. Calder, F. W. Porro. Bull. Johns Hopkins Hop., 57, 99, 110, 1935.
H. G. Close. Brit. M. J., 357-358, feb. 23, 1935.
A. Clavero. Cron. Med. Valencia, 37, 14-30, genn. 1933.
R. T. Castello. Ann. P. Brit., 12, 205-216, marzo 1936.
J. Combj. Arch. de Médic. Fenf., 37, 539-544, sett. 1934.
F. Carmazza. Riv. oto-neuro-oftal., 10, 613-736, novembre 1933.
H. B. Chen. Laring., 43, 496-498, iugno 1933.
G. P. Cucco. Gior. di Batt. e Imm., 16, 319-33, febbraio 1936.
W. Crancer e E. S. Horming. Lancet, 1, 247-248, febbraio 1936.
Calet. New Engand J. Med., 214, 28-29, gennaio 1936.
Castex e Rabestron. Arch. Urug. de Med. Cir. y Espec., 7, 641-670, dicembre 1935.
P. Caliceti. Otorin. Ital. 3, 1-33, gennaio 1933.
J. I. Dejch. Vrach. Delo, 17, 255-262, 1934.

M. David, H. Berdet, S. Dann. Rev. Neurol., 65, 120-128, gennaio 1936.
M. David, J. Thieffrj. Ann. d'Anat. Patol., 13, 174-188, febbraio 1936.
S. De Candia. Rifor. Med., 35, 1934.
Erdheim. Ergebn. d. Pathol., 1925.
Eans. J. Amer. Med. Ass., 1935, 104, 6, 464.
Erdheim Goldstein. D. Arch. f. Nervenhelk, 1928, 103-104.
R. T. Frank. Soc. exper. Biol. et Méd., 31, 411-412, settembre 1934.
A. Ferrari. Arch. di Oftal., 40, 493-506, novembre-dicembre 1933.
W. E. Foggie e G. L. Mordyomfry. Edinburgh M. J., 41, 29-42, gennaio 1934.
Fribourg, Blanc, Lassale e Passa. Soc. de Méd. Mil. Franç. Bull. Mens. 29, 77-84, marzo 1935.
C. J. Fuller et D. S. Russell. Lancet, 25, luglio 1936.
Graef, Bunim e Rottino. Arch. Int. Med., 57, 6, 1935
Giraud, Margarot, Rimbaud. Présse Méd., 25, 1935.
M. Goldzicher e H. Koster. Am. J. Surg. 27, 93-106, gennaio 1935.
B. A. Gouley. Ann. Inter. med., 8, 1294-1301, aprile 1935.
C. Gamna. Min. Med., 43-44, 1934.
Greppi e Radaelli. Boll. Soc. Med. Chir. di Catania, vol. II, n. 8.
M. Garnier, J. Chabrum e R. Fasquelle-Saint-Yves-Ménard. Bull. et mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, 51, 1012-1018, 1935.
H. Grenet e R. Levent. Bull. de Péd. de Paris, 32, 372-376, giugno 1934.
M. P. Hanssen. Acta Med. Scand. T. 89, VI, 1936.
J Ubere, P. A. Livre. Ann. de Méd., 38, 357-370, novembre 1935.
K. A. Hebery. All. Pat. u. P. 59, 161-162, 30 dicembre 1933.
F. Hoere. Cas. Cek., 75, 105-109, gennaio 1936.
F. Hormek. Zfvl. Med., 129, 191-197, 1935.
C. C. Hare e C. G. Dyke. Arch. Opth., 110, 202-225 aprile, 1933.
K. Hayedir. Orv. Hot., 78, 311-313, agosto 24 1934.
K. Hyier. Pols. Gaz. lek., 13, 321-322, 22 aprile 1934.
D. C. Hare, J. M. Rass, A. C. Croke. Lancet, 2. 118-122, 1935.
D.C. Hare. Pr. Roy. Soc. Med., 27, 1017-1020, giugno 1934.
E. J. Kraus. Med. Klin., 31, 1641-1642, 13 dicembre 1935
Id. Arch. f. Gyn., 159-380, 1934.
A. Kljn. D. A. f. Kl. M., 178-217, 1935.
K. H. Hildbrand. Klin. W., 27, 1935.
G. Kup. Orv. Hetil., 79, 1219-1220, 16 novembre 1935.
E. T. Kepler. Proc. Staf. Med. Mayo Clin., 9, 109-181, 21 marzo 1934.
E. J. Kraus. Klin. Woch., 12, 471, 25 marzo 1935.
Id. Med. Klin., II, 1250, 1924.
M. F. K. Kessel. Erg. der Inn. Med., 50, 1936.
Kepler, Kennedy, Davis, Woltamon, Walterson, Wilter Proc. Staff. Med. Mayo Clin., 21, 1934.
M. Jèquier. Ann. d. Anat. Path., 13, 179-188, febbraio, 1936.
A. Josepson e H. Bery. Norv. Med. Tid., 8, 1277-1283, 29 settembre, 1934.
Jores. Klin. Wschr., 1989, II, 1933.
M. V. Jonos. Casop. Lek. Cesk., 1935.
Ianin F. Munch. Med. Woch., 28, 1934.
C. G. Ingvarsson e R. J. Lindberg. Svn. Lak. Tind., 31, 809-817, 13 luglio 1934.
Leyton-Turnbull-Bratton. Ist. of Path. a. Bact., 34, 5, 1931.
J. H. Lawrence e H. M. Zimmermann. Arch. Med., 55, 745-759, 1935.
Id. Arch. Inter. Méd., 55, 745-759, maggio 1935.
C. Lannay e D. Hoechstettr. Rev. de Méd., Paris, 51, 226-234, aprile 1934.
F. G. Lescher e A. T. Robesmith. Pro. Roy. Soc. Med., 27, 404-406, febbraio 1934.
A. E. Legget. K. M. J., 32, 267-268, maggio 1934.
L. Langeron, R. Desplots, M. Paget, A. Danes. Rev. Franç. d'Endocr., 11, 177.
W. Langdou-Brown-C. Seward. Brit. M. J., 253, 1935; 191, giugno 1933.
J. Lendwai. Wiener. Klin. W., 24, 1936.
I. G. Love. Klin. Med., 19. 169-174, marzo 1936.
A. Leichtwtr. J. de Méd. et de Chir. Prat., 106, 188-805, 10 novembre 1935.

E. LAGUEZ e T. DECLEN. Neder. Tijd. v. Gen., 80, 743-748, 22 febbraio 1936.
J. LENDORI. Orvo. Hetil., 79, 1362-1366, 28 dicembre 1935.
C. L. LAUTENSCHLÄGER. Med. e chir., co-ta, 1934.
O. LEYTON. Lancet, I, 1221, 9 giugno 1934.
MIRANDA, GALLINA. Sem. Méd., 1933.
G. MINCIOTTI. Fisiol. Med., 20, 1935.
O. MARBURG. Ar. Neur. Inst. Wien., 35, 143-160, 1933.
W. MÜLLER. Wien. Arch. f. Path. An., 293, 253-256, 1934.
W. G. MACLALLUM, T. B. FURCHER, G. L. DUFF, R. ELLSWORTH. Bull. Johns Hopkins Hosp. 56, 350-865, giugno 1935.
H. E. MACMAHON, H. G. CLOSE, G. HASS. Am. J. Path., 10, 177-191, marzo 1934.
R. C. MOEHLING. Am. J. Roent., 39, 765-767, dicembre 1933.
C. V. MEDDEI, P. WERMER. Med. Klin. 30, 992-994, 27 luglio 1934.
T. DE MARTEL, J. GUILLAMM. J. Méd. Franç., 20, 339-343, ottobre 1931.
MÜLLER. Endokrin., 1936.
J. C. G. MON MAB. South Africa M. J., 7, 176-180, 25 marzo 1933.
R. C. MACHLIG. J. A. M. A. 99, 1498-1500, 29 ottobre 1932.
R. C. MACHLIG. J. Michigan M. Soc., 34, 263-267, maggio 1935.
MÜLLER, EITEL, LAESER. Klin. Wschr., 1935.
MOEHLIG. J. Am. Med. Ass., 99, 1498, 1932.
MOLINEUS. Arch. f. Klin. Chir., 101, 333, 1913.
A. NOPMANN. Klin. Wschr., 14, 1582-1584, novembre 1935.
M. NEDVÈD. Casop. Lek. Cesk., 74, 766-769, 1935.
R. ORLANDO, E. MOGORTH. Hôsp. Arg., 4, 395-401, novembre 1934.
PESERICO. Atti Soc. Med. Chir. di Pad., 3, 1934.
C PERO. Riv. Pat. nerv. mentale. '47, 1, 1936.
PARKES WEBER. Brit. J. Dermat., *38*, 1, 1926
H. K. PANCOAST. Am. J. Roent, 27, 697-712, maggio 1932.
C. PETERS. Zts. f. Kinder., 56, 14-18, 1934.
J. H. PARDU. Arch. Neur. Psyc., 31, 1007-1025, maggio 1934.
E. A. R. PRITCHARD. Proc. Soc. Med., 27, 673-675, aprile 1934.
V. POMAS. Casop. Lek. Cesk., 74, 1313, 22 novembre 1936; 1349, novembre 1935; 1413, 6 dicembre 1935; 1413, 13 dicembre 1935; 1439, 20 dicembre 1935; 1462, 27 dic. 1935.
A. PHILIBERT. Progress. Med., 2032-2036, 11 dicembre 1935.
ID. Presse Med., 55, 1934.
P. PNECH, STUCHL. Rev. Neur., 1, 100-101, gennaio 1934.
ID. ID. Bul. Mém. Soc. Radiol. de France, 22, 102-103, febbraio 1934.
PENDE. Endocrin., 1934, Vallardi.
R. RIVOIRE. Presse Méd., 75, 96, 1934, 11, 18, 1935.
M. E. RUTISCHAUSER. D. Arch. Klin. Med., 176, 6, 1933.
RAAB. Klin. Wschr. 281, 1934; W. Klin. W., 34, 1934.
RAAB, KIRSCBAUM. Z. f. exp. Med., 96, 729, 1933.
D. J. RUGEL, H. EVANS, A. C. CROOKE. Lancet, 2, 240-246, 4 agosto 1934.
RAAB. Wien. Arch. inn. Med., 7, 1924.
E. RUTISCHANER. Dtsc. Arch. f. Kl. Med., 175, 640-680, 1933.
REICHMANN. Ibidem, 130-133, 1919.
RICCI. Norsk. Med., 1935, Bd. V, 69.
SCHACHTEN-NANCY. Bull. Mém. S. d'endocr., 1, 1937.
P. STEFANOTTI. Fol. Med., 22, 7-33, 15 gennaio 1936.
C. SCHMIDT. Klin. W., 1936, 40.
Z. STANOJEVICK, K. KEKIC. Psyc. Neur. Wch., 36, 101-103, 3 marzo 1934.
SNAPPER. Nederl. Tijds. Geneesk., 1929; Geneesk. Gids., 381, 1933.
G. SPIESS. Z. f. Laryn. Rhin. Otol., 24, 365-366, 1933.
W. SCHÖN. Deut. Z. f. Nerv., 137, 177-186, 1935.
W. SUSMAN. Brit. J. Sur. 22, 539-544, giugno 1935.
W. G. A. SWAN, G. E. STEPHENSON. Lancet, 1, 372-374, febbraio 1935.
C. SCHMIDT. Klin. Wo., 40, 1936.
SAETHRE. Klin. Wo., 376, 1935.
SCHMORE. Münch. Med. Wo., 59, 2891, 1912.
V. SCHILLING. Med. Welt., 6, 7, 8, 30, 1936.

TEEL. Arch. Neur. u. P., 20, 593, 1931.
H TANAVA. Noyas. Igak. Zapi, 12, 641, 25 maggio 1934.
F. R. TEACHENAR. West. J., Surg. 43, 127-133, marzo 1935.
R. W.THOMPSON, H. CUSHIN. Proc. Roy, Soc. London, B. 115, 88-100, 1934.
R. THIEL. Klin. Monats. f. Aug., 90, 581-597, maggio 1933.
H. L. ULRICH. Mimnes. Med., 18, 73-77, febbraio 1935.
I. VINCENETTO. Riv. Oto-neuro-oftal., 9, 516-530, luglio-agosto 1932.
VIDAL DE CUMHI. Bol. Med., 5, 459-462, aprile 1934.
W. P. VAN WAGNER. Am. Surg., 95, 625-628, aprile 1932.
R. WEISSMANN-NETTER et CHARAUSSET. Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1936.
M. G. WOHL, J. R. MOORE, B. R. YONG. Radiology, 23, 54-57, gennaio 1935.
A. C. Wrigh. M. Rec. 141, 191-196, febbraio 1935.
WIBO. Bull. Soc. Bel. d'Opht. 69, 133-137, 1934.
J. W. WATTE. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 29, 396-399, gennaio 1932.
F. P. WEBER. Brit. Med. J., 1, 935-936, 21 maggio 1932.
G. WIETH, PEDRESON. Hopitalst., 74, 1231-1244, 24 dicembre 1931.
F. P. WEBER, C. WONTER BROUGHT, W. E. C. DINSON. J. Neurol. a. Psich., 15, 39-45 luglio 1934.
H. WOLLARD. Proc. Roy Soc. Med., 7, 271-282, gennaio 1934.
P. WALL. Ibidem, 27, 395-397, febbraio 1934.
G. W. WIGT. S. Chir. Noth. Amer., 13, 1475-1477, dicembre 1934.
H. WILLIAMS. M. J. Rev., 137, 20-22, gennaio 1934.
B. ZONDEK. Wien., 1935.
ZONDEK. Klin. Wo., 9, 245-393-679-1207-1930.
ZONDEC. Lancet, *1*, 776-778, 4 aprile 1936.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BARÌ
diretto dal prof. LUIGI FERRANNINI.

Le azotemie extra-renali nei nervosi

Dott. DECIO DE PAOLIS, assistente volontario.

AZOTEMIE EXTRARENALI NEI NERVOSI.

Courtois, Marchand e Tolouse, nel 1930, per i primi hanno descritto un caso di encefalite acuta accompagnata da imponente iper-azotemia e ne hanno fatto uno studio molto particolareggiato.

Dopo di loro e spinti dalle loro ricerche molti si sono interessati di studiare se esista un rapporto diretto tra varie malattie encefalitiche ed in genere nervose ed un aumento di azotemia concomitante, escludendo però ogni fattore renale.

I vari ricercatori hanno così trovato un aumento del valore azotemico nel delirium tremens, in forme acute di paralisi progressiva, di confusione mentale, nei tetanici, o dopo l'ablazione di tumori cerebrali od anche in individui che avevano ricevuto un trauma sul capo. È stato inoltre trovato un aumento dell'azotemia negli affetti di emiplegia capsulare, nelle meningo-encefaliti post-influenzali, ecc., ecc.

Bruni ha descritto un caso di encefalite cronica, con crisi convulsive ricorrenti, che si accompagnavano a forte aumento del tasso uremico nel sangue per cui, dopo le crisi, il valore azotemico saliva sovente al 2,30 ‰.

Mosnej e Javel, dopo emorragie cerebrali, hanno visto l'azotemia salire al 4,20 ‰.

Sperimentalmente, con lesioni su vari punti della corteccia cerebrale, molti autori sono riusciti a provocare un aumento netto del valore azotemico in molti animali.

Così il Jedlowschi ha sperimentato su cani e conigli, provocando iper-azotemie con lesioni della regione basale del cervello di conigli e cavie.

Esperienze di Kasana Thasive ed Eiger e Rubinstein hanno dimostrato un aumento del valore azotemico dopo traumi operatorii sul vago, mentre Scheteingart Outaneda e Rinaldi hanno provocato un aumento del valore azotemico pungendo la cisterna.

Il prof. Ferrannini Luigi in una sua comunicazione all'Accademia Pugliese di scienze ha trattato di un caso di iper-azotemia nervosa, senza lesioni renali, capitato nella R. Clinica medica della R. Università di Bari, nell'anno 1934, nel qual caso ha fatto diagnosi di rammollimenti cerebrali multipli.

Mentre molti autori sono quindi d'accordo nel ritenere possibile in numerose malattie nervose una iper-azotemia in completa assenza di qualsiasi lesione renale, non tutti però ne danno una causa plausibile e si assiste all'enunciazione delle teorie più diverse.

Il primo caso descritto da Courtois, Marchand e Tolouse ha tutto l'aspetto di una forma morbosa, a sè, e come tale è considerata da quasi tutti gli autori.

Insorge come una vera malattia acuta, con tutti i sintomi ad essa attinenti, non esclusa la febbre e sembra anche la diffusione (piccole epidemie) come se si trattasse di una qualsiasi malattia acuta. Non manca neppure una spiccata leucocitosi. Il valore azotemico raggiunge sovente il 4 %.

L'autopsia mette in evidenza piccole emorragie lungo il neurasse e note degenerative negli altri sistemi.

Nulla ancora di preciso si conosce su questa curiosa forma morbosa.

Bruni a sua volta nel caso da lui descritto ha ammesso che l'iper-azotemia doveva mettersi in rapporto con una diminuita eliminazione di urea, per una certa difficoltà di escrezione da parte del rene, non dovuta ad una alterazione di natura anatomica, ma a patogenesi nervosa, per un certo grado di inizione d'origine centrale che dovrebbe interessare la sola escrezione dell'urea.

Vari sono gli autori che ormai ammettono l'esistenza nel cervello di veri centri regolatori della vita vegetativa e tra questi di un vero centro regolatore del tasso azotemico nel sangue, ma non tutti sono d'accordo sulla loro sede precisa.

Secondo L. Ferrannini l'eziologia dell'iper-azotemia nel suo caso poteva essere messo in rapporto con alterazioni dei centri encefalici della vita vegetativa situati nella regione meso-diencefalica.

Secondo Riccitelli e Lolli detti centri sarebbero situati nel IV ventricolo, secondo Jadlowski invece sarebbero situati direttamente sulla corteccia cerebrale.

Ricerche personali. — Qualunque sia l'eziologia ammessa, resta il fatto che quasi tutti gli autori hanno studiato soggetti con lesioni anatomiche più o meno evidenti, visibili spesso anche macroscopicamente (es. emorragia cerebrale) ed anche sperimentalmente hanno provocato un rialzo del valore azotemico solo a prezzo di profonde modificazioni traumatiche di tutta la massa encefalica.

Pochi sono quelli che si sono interessati delle affezioni nervose allo stato cronico, od in periodo di vera cronicità.

Tenendo presente questo lato del problema ho voluto studiare se in alcune speciali forme morbose allo stato cronico era tuttavia possibile mettere in evidenza una iper-azotemia senza che vi fosse in nessun caso un qualsiasi accenno a qualche lesione renale; ma ho ristretto il mio studio a quegli ammalati che dal mio punto di vista mi sono apparsi più interessanti e cioè specialmente ad un discreto gruppo di post-encefalitici ed epilettici malati di epilessia cosidetta essenziale.

Negli epilettici e nei parkinsoniani, allo stato cronico, non esistono, nella massa encefalica, profonde alterazioni anatomiche almeno fin'ora messe in evidenza, nè d'altra parte si tratta di malattia acuta od allo stato acuto.

Per l'epilessia qualche autore ha descritto casi di iper-azotemia extrarenale, ma per lo più insorta acutamente o nel periodo di vera acuzie.

Partendo da questi concetti ho voluto sperimentare su tredici post-encefalitici e su dieci epilettici malati di epilessia essenziale, allo stato di riposo.

Tenendo presenti poi le ricerche dei vari autori su ammalati nervosi in periodo di acuzie, ho ricercato i valori dell'azotemia in epilettici facendo un raffronto tra il valore ottenuto prima dell'attacco epilettico e quello ottenuto subito dopo l'attacco stesso.

Ho prescelto i miei casi nell'Ospedale Psichiatrico di Bisceglie che mi ha fornito tutto il materiale da me poi elaborato nella Clinica Medica della R. Università di Bari.

Metodo usato. — Per la ricerca del valore azotemico espresso in azoto incoagulabile mi sono servito del classico metodo di Kjeldahl per la ricerca dell'azoto incoagulabile del sangue, come di quello che più si presta ad esatte ricerche.

Il sangue convenientemente ossalato mi è sempre pervenuto appena un'ora dopo il prelievo ed è stato da me subito deproteneinizzato, indi trattato.

Ho esaminato anche le urine dei miei pazienti non riscontrando mai alcuna alterazione patologica in nessuno dei casi trattati.

Risultati ottenuti. — In tutti i tredici post-encefalitici trattati ho potuto notare che il valore azotemico espresso in grammi di azoto residuo per mille di sangue era del tutto normale od assai vicino alla norma senza che in nessun caso si potesse parlare di vera iper-azotemia, come appare chiaro dai dati qui sotto elencati:

Casi di post-encefalitici	*Valore azotemico in grammi di azoto residuo per mille di sangue*
1° D. M. E.	0,32 ‰
2° D. M.	0,28 ‰
3° R. A.	0,23 ‰
4° P. R.	0,21 ‰
5° D. G.	0,25 ‰
6° F. G.	0,27 ‰
7° D. M.	0,24 ‰
8° C. A.	0,26 ‰
9° C. L.	0,20 ‰
10° B. M.	0,22 ‰
11° L. R.	0,26 ‰
12° N. N.	0,24 ‰
13° C. A.	0,23 ‰

Passando poi ai malati di epilessia essenziale, anche in questi non ho riscontrato alcun aumento rilevante del valore azotemico, come dimostra la sotto elencata tabella:

Casi riguardanti epilettici	*Valore azotemico in grammi di azot. residuo per mille di sangue*
1° B. R.	0,22 ‰
2° C. M.	0,25 ‰
3° C. V.	0,20 ‰
4° D. A.	0,23 ‰
5° S. F.	0,24 ‰
6° P. V.	0,22 ‰
7° G. A.	0,21 ‰
8° T. G.	0,28 ‰
9° D. I.	0,26 ‰
10° A. V.	0,24 ‰

Riguardo poi a sei epilettici, di cui ho misurato il valore azotemico prima e dopo l'attacco acuto di epilessia, posso dire di aver riscontrato in essi un discreto aumento del valore azotemico stesso subito dopo l'attacco acuto, valore però non eccessivamente aumentato come risulta dalla tabella acclusa.

Casi riguardanti epilettici	*Valore azotemico in grammi di azoto residuo per mille di sangue*	
	Prima dell'attacco acuto	*Subito dopo l'attacco acuto*
1° D. V.	0,22 ‰	0,33 ‰
2° G. A.	0,24 ‰	0,35 ‰
3° A. F.	0,21 ‰	0,30 ‰
4° G. V.	0,24 ‰	0,32 ‰
5° G. F.	0,23 ‰	0,34 ‰
6° L. A.	0,25 ‰	0,36 ‰

CONCLUSIONI.

I più alti valori azotemici si devono trovare probabilmente solo in quelle malattie nervose in cui o esistono alterazioni anatomiche più o meno profonde (es. rammollimenti cerebrali multipli, disgregazioni per rottura di vasi encefalici come nell'ictus apoplettico, ecc.) od in quelle malattie che si trovano ancora allo stato acuto.

In quest'ultime, qualunque sia l'eziologia ammessa, durante i periodi di crisi deve esservi un quid ancora molto oscuro, quasi certamente di natura nervosa, sia esso un'eccitazione dei centri encefalitici della vita vegetativa o un riflesso di inibizione nervosa sull'escrezione, il quale, alla sua volta, deve determinare secondariamente la comparsa dell'iper-azotemia senza nessuna alterazione renale.

RIASSUNTO.

Dall'esame dei valori azotemici (azoto incoagulabile) ottenuti con il metodo di Kjeldahl, l'autore esclude che negli epilettici (dieci casi studiati) e nei parchinsoniani (tredici casi studiati) esistano aumenti di esso valore molto apprezzabili.

Solo in sei epilettici, studiati prima e dopo l'attacco di epilessia essenziale ha potuto notare un discreto aumento del valore azotemico subito dopo l'attacco acuto di epilessia.

Trae le conclusioni che i maggiori aumenti del valore azotemico, a prescindere da ogni fattore renale, nei nervosi, debbono essere probabilmente evidenti in massima parte in pazienti affetti da malattie in piena evoluzione od allo stato acuto o che lasciano più o meno profonde alterazioni anatomiche, anche macroscopicamente apprezzabili, come del resto è già stato dimostrato da molti autori.

BIBLIOGRAFIA.

BRUNI. *L'iper-azotemia nelle malattie e lesioni del sistema nervoso centrale.* Clinica Medica italiana, 1935.

CASTAINGE e CHAUMERLIAC. *Les azotémies extrarenales. Congrès de l'insufficience rénale.* Evian les Bains 18-20 settembre 1933. Gazette des Hôpitaux, ottobre 1933.

COSTEX, OUTENADA L. E. et SCHTEINGART. Société de biologie de Paris, 1931.

L FERRANNINI. *Contributo allo studio delle iper-azotemie nervose.* Comunicazione all'accademia Pugliese di Scienze.

FISCHER. *Les azotémies evtrarénales.* Le Concours Médical, aprile 1934.

HESMARD. *Encephalite et azotemies.* XXXVII Congrès des aliénistes et neurologistes, 1933.

JEDLOWKI. *Osservazioni cliniche sulle iper-azotemie di origine neuro-centrale.* Società ital. biol. sp.

KARTAGENER. *Contributo sperimentale casistico allo studio dell'azotemia extra-renale.* Wien. Klin. Woch., n. 26, 1933.

MORHARDT. *Albuminuries et azotémies extra-rénales.* La Vie Médicale, aprile 1932.

RICCITELLI. *L'azotemia nelle meningo-encefalopatie.* Archivio di Pat. e Clin. Med., vol. XII, 1932.

ROCH. *L'azotémies sans lésions rénales.* Journal de Médecine de Paris.

ROTALI. *L'azotemia nei traumatizzati del cranio.* Clinica chirurgica, 1931.

III.

Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. Giuseppe Caronia.

Reazioni meningee da siero.

Prof. Filippo Rocchi, aiuto.

Lo studio delle reazioni meningee all'introduzione di siero nello speco rachidiano ha trovato un largo sviluppo nelle letterature straniere con contributi clinici, sperimentali ed analitici di notevole importanza.

In linea di massima, gli autori nella constatazione dei varii ordini di fenomeni, concordano notevolmente; ma l'interpretazione dei fatti è in genere molto confusa e la sistematica di queste reazioni è quanto mai incerta e discordante. La questione non riveste un'importanza esclusivamente teorica, ma ad essa dagli autori francesi e rumeni è stata assegnata una importanza pratica nei riguardi della applicabilità e possibilità di continuazione della sieroterapia quando siano insorte reazioni meningee da siero.

Ho quindi ritenuto utile una ripresa ed un'altra impostazione dell'argomento.

I primi a segnalare una reazione meningea in seguito ad iniezione endorachidea di siero furono, nel 1909 Menetrier e Mallet.

Questi AA. in un caso di M.C.S.E. notarono per ben quattro volte di seguito che ad ogni introduzione endorachidea di siero si verificava non solo una cospicua elevazione termica, ma anche e sopratutto un aumento dell'intensità dei sintomi meningei, in altri termini una ripresa della malattia.

Gli AA. ritennero insieme a Courtois-Suffit che il fenomeno fosse di natura anafilattica.

Nello stesso anno Netter e Darrè in un lavoro sulla meningite cerebrospinale epidemica incidentalmente ricordano di avere notato dopo iniezioni endorachidee di siero l'intorbidamento del liquor per presenza di polinucleati nella dominante proporzione del 70 %.

Gli AA. non discutono il nesso causale dei fenomeni limitandosi a constatarli *sic et simpliciter*.

Nell'anno 1910 Hutinel V. in un lavoro sulla sieroterapia nella M.C.S. ritiene che quantunque il siero antimeningococcico sia il mezzo terapeutico elettivo per la cura della malattia, pur tuttavia il suo uso non è scevro di

pericoli, perchè a volte si possono verificare delle violente reazioni meningee che portano a morte il paziente.

Infatti, cita tre casi curati con iniezioni endorachidee di siero antimeningococcico, che dopo l'ultima iniezione, praticata a distanza di qualche giorno dalle precedenti, manifestarono forte elevazione termica e peggioramento di tutti gli altri sintomi meningei a cui seguì la morte dei tre pazienti.

Tale quadro morboso è interpretato dall'A. come di natura anafilattica.

Inoltre l'A. fa rilevare che due dei suoi casi risultarono affetti anche da meningite tubercolare ed a questa associazione morbosa egli dà molta importanza, nel senso che la localizzazione tbc. può aver agito come fattore predisponente alla comparsa di accidenti anafilattici.

Anche Debove nella stessa epoca osservò un solo caso simile a quelli pubblicati da Hutinel. La questione appena impostata da questi AA. veniva ripresa in un notevole lavoro da Sicard e Salin nel 1910.

Essi iniettando nello speco rachidiano di individui normali dosi varie di siero di cavallo, confermarono la comparsa di caratteristici fenomeni che distinsero in generali e locali; i primi consistevano in una elevazione termica di uno o due gradi, cefalea ed a volte nausea, ed infine in un lieve sintomo di Kernig. Tale quadro era transitorio, non persistendo più di 48 ore. Essi però non osservarono mai veri e propri fenomeni anafilattici.

Riguardo ai fenomeni locali, notarono che entro la quarta ora dopo l'iniezione, si produceva nel liquor un abbondante afflusso di polinucleati, una vera e propria polinucleosi, che tre giorni dopo si trasformava in linfocitosi.

Questa linfocitosi residuale poteva persistere per più di due mesi e se si praticava una seconda iniezione, questa determinava gli stessi sintomi locali e generali che erano seguiti alla prima iniezione. La reazione locale era un fatto costante di cui era responsabile un *siero* di cavallo *qualunque* antitetanico, antidifterico, antimeningococcico. Queste osservazioni apparvero di grande interesse quando la sieroterapia antimeningococcica intrarachidea era molto diffusa.

Tali reazioni cellulari meningee erano passate però inosservate o menzionate solo accidentalmente, perchè nella M.C.S.E. il liquor è ricco sino dall'inizio di polinucleati. La prova sperimentale di queste reazioni seriche locali non poteva essere fornita che dalla iniezione di siero di cavallo in una cavità meningea anatomicamente e fisiologicamente normale. Per gli AA. inoltre, queste vivaci reazioni cellulari meningee mostravano chiaramente che il siero antimeningococcico iniettato per via lombare nel corso di meningiti cerebro-spinali agiva non solamente come fattore specifico antitossico o antibatterico, ma anche come stimolo efficace di diapedesi leucocitaria meningea.

Nello stesso anno Netter A. e A. Gendron pubblicarono una relazione sulle « Modificazioni nella composizione del liquor in seguito ad iniezioni endorachidee di siero umano ». Prelevando il sangue da una vena, il siero veniva separato mediante centrifugazione e dopo esser stato conservato in ghiacciaia veniva iniettato, al più tardi quattro giorni dopo il prelevamento.

In seguito alle suddette iniezioni endorachidee di siero umano, la costituzione del liquor subiva sensibili modificazioni:

1) la quantità degli elementi cellulari diveniva molto più considerevole;

2) la proporzione dei diversi elementi era profondamente modificata.

Tutto questo essi poterono osservare in tre pazienti affetti da poliomielite.

Infatti nel primo caso gli elementi cellulari salirono da 10 ad 80, nel secondo da 15 a 110 e nel terzo da 45 a 300.

Inoltre, mentre prima dell'iniezione endorachidea v'erano solo linfociti accompagnati da qualche rara placca endoteliale, dopo l'introduzione di siero, i polinucleati passarono ad un netto predominio e salirono ad 88-95 %; gli AA. tennero inoltre a stabilire che queste reazioni meningee da autosieroterapia non furono mai accompagnate da disturbi funzionali (febbre, dolori, accentuazione della rigidità) simili a quelli che seguivano sovente all'introduzione sotto-aracnoidea di siero di cavallo.

Per contro P. Nobécourt ed H. Darré iniettando siero umano per via endorachidea ad un poliomielitico, poterono constatare l'insorgenza di una reazione meningea infiammatoria la quale si era tradotta non solo anatomicamente con i soliti fenomeni osservati da Netter e Gendron, ma aveva dato anche manifestazioni cliniche: cefalea, rachialgia, dolori agli arti inferiori, vomiti, esagerazione delle contratture, elevazione della temperatura, in definitiva un aggravamento manifesto dello stato generale. Tali accidenti comparsi tre ore dopo l'iniezione, avevano raggiunto il loro massimo qualche ora più tardi, per scomparire poco a poco, durando circa dodici-quindici ore.

Successivamente Netter e Gendron confermarono quanto avevano visto Nobécourt e Darré riconoscendo che l'irritazione meningea conseguente all'introduzione sotto-aracnoidea di siero umano poteva manifestarsi anche con una reazione clinica che però sembrava loro abbastanza rara.

Nel 1914 A. Alfaro e R. Iribarn misero in guardia sulla possibilità di una meningite serica che può intervenire 10-15 giorni dopo la guarigione della M.C.S. e simulare una ricaduta; in tal caso una nuova iniezione di siero sarebbe nociva.

Nel '15 Netter, Koechlin e Salanier avendo iniettato siero di convalescente in individui affetti da poliomielite notarono che il liquor si faceva purulento, per la comparsa di polinucleati in numero più o meno abbondante.

Nel '16 Felix Ramond e Benoist De La Grandière, richiamarono l'attenzione del mondo medico sugli inconvenienti che possono insorgere per una sieroterapia continuata e prolungata delle meningiti C. S. Gli AA. facevano rimarcare che malgrado il suo innegabile valore la sieroterapia può provocare alcuni accidenti, che distinsero in:

a) accidenti serici banali,

b) accidenti anafilattici.

I primi richiamano tutti i caratteri di una febbre eruttiva, con i suoi periodi successivi di incubazione e di eruzione.

L'incubazione per le iniezioni sottocutanee dura di regola da sette a nove giorni ma è di durata ancora più variabile quando si tratti di iniezioni intrarachidee.

L'esantema è vivace e le sue manifestazioni si accompagnano frequentemente a reumatismi serici; la cefalea è frequente, ma moderata; la temperatura raggiunge spesso i 38° ed assume il tipo continuo od intermittente. Tali fenomeni sono di breve durata.

Gli accidenti anafilattici veri e propri sopravvengono sopratutto dopo le iniezioni endovenose o intrarachidee, quando, dopo essere state sospese durante un periodo di quindici giorni in media, vengono bruscamente riprese.

I sintomi che appaiono immediatamente dopo l'iniezione, sono quelli di una intossicazione acuta che interessi sopratutto il sistema nervoso.

Infine gli AA. hanno constatato che accanto ad una meningite serica che sopravviene subito dopo una reiniezione intrarachidea, può esistere una meningite serica spontanea che si manifesta tardivamente, dopo una incubazione abbastanza prolungata che varia da dodici a quindici giorni.

In realtà esisterebbero dei gradi molteplici di passaggio tra gli accidenti serici semplici e gli accidenti anafilattici, almeno per quello che riguarda l'asse cerebro spinale.

Nel 1916 pure M. Boidin riferisce « sui fenomeni che intervengono durante la sieroterapia intrarachidea ».

Questo A. ebbe ad osservare come un malato di M.C.S., sensibilizzato da precedenti iniezioni di siero antitetanico, presentasse alla fine dell'iniezione di siero dei sintomi di anafilassi locale.

Dolori lombari atroci, dolore persistente accompagnato da una esagerazione dei fenomeni di reazione meningea con liquido cefalo-rachidiano xantocromico da verosimili emorragie meningee. L'Autore interpreta il quadro come un fenomeno di Arthus meningeo. Il siero fu tuttavia continuato ed il malato guarì. Ma al trentesimo giorno ebbe una ricaduta estremamente grave. Allora praticata la desensibilizzazione antinafilattica per via endovenosa fu ripresa la terapia intrarachidea.

La prima iniezione fu ben sopportata ma le seguenti furono accompagnate da reazioni così violente che bisognò sospendere le iniezioni. Furono praticate allora due iniezioni sottocutanee che ogni volta diedero luogo ad un tipico fenomeno di Arthus.

Sospesa allora la sieroterapia, fu provocato un ascesso di fissazione con trementina.

Malgrado la gravità della ricaduta: coma, delirio, monoplegia, paralisi facciale, paralisi dei muscoli motori degli occhi, sindrome radiculo-segmentaria del cono terminale, il malato finì per guarire senza serie conseguenze.

L'A. inoltre riporta una osservazione tipica di meningite serica sul declino di una meningite da parameningococchi nella quale l'anafilassi non poteva essere chiamata in causa e d'altronde i caratteri clinici di questa meningite serica differivano nettamente da quelli dei fenomeni d'Arthus meningei.

Nello stesso anno F. Ramond e B. De La Grandière tornano di nuovo a mettere in guardia sugli inconvenienti della sieroterapia prolungata nelle meningiti cerebro-spinali. È noto, essi dicono che le iniezioni ripetute di siero nel rachide durante la M.C.S. offrono alcuni inconvenienti di cui i più conosciuti sono:

a) le manifestazioni comuni,

b) le manifestazioni anafilattiche.

Le prime sopravvengono a partire dal settimo giorno spontaneamente, senza richiedere una nuova iniezione di siero e si manifestano sopratutto con delle eruzioni cutanee diverse e dei dolori articolari: però tutti questi sintomi non presentano gravità. Le seconde, al contrario, sono molto più gravi e possono causare anche la morte. Si verificano a partire dal quindicesimo giorno dopo l'ultima iniezione ed al momento d'una ripresa delle iniezioni stesse.

Accanto a questi fenomeni, Sicard, Salin, Mery hanno segnalato una meningite serica in forma di una ripresa dei sintomi meningei in seguito ad una nuova iniezione.

Netter e Nobécourt distinsero altri inconvenienti mal definiti ma d'una gravità più accentuata.

B. de Lagrandière e F. Ramon constatarono due varietà di manifestazioni seriche di un genere tutto speciale. Nel primo caso le iniezioni continuate per sette o dieci giorni provocavano reazioni locali e generali: dolori lombari al punto d'iniezione, seguiti da disturbi nervosi gravi: accentuazione dei fenomeni meningei, come nei dati di Sicard e Salin, angoscia profonda, tendenza al delirio, ai disturbi sfinterici, ai sudori profusi, abbassamento della tensione arteriosa senza accentuata frequenza del polso. Quindi, sorpassata la crisi acuta, il malato ritornava lentamente al suo stato precedente, passando per una lunga fase di dimagramento progressivo. Si tratta in definitiva di sintomi che in parte richiamano quelli della meningite serica e sopratutto quelli della anafilassi differenziandosene solo per il modo di produzione.

Il secondo caso citato dagli AA. suddetti, è più interessante ancora: in esso le iniezioni erano state soppresse da più giorni e lo stato del paziente sembrava migliorato, quando spontaneamente, senza l'intervento d'una iniezione scatenante, comparvero disturbi nervosi gravi, ripresa dei fenomeni meningei, sonnolenza progressiva, disturbi sfinterici, dimagramento rapido, vomiti frequenti; l'alimentazione divenne difficile, il polso divenne molle ma non aumentò sensibilmente di frequenza. Il liquor, ritornato torbido, non conteneva microbi ed i suoi leucociti erano pressochè intatti.

Ciò che differenzia questi due stati è la modalità del loro inizio, e ciò che li rende simili è l'analogia dei sintomi sebbene nel secondo caso essi siano meno brutali e più progressivi.

Però non v'è differenza sostanziale fra questi due stati, in quanto l'etiologia ne è unica; il siero infatti è la causa comune ed è la continuazione del suo impiego alla quale sono imputabili le più gravi manifestazioni.

I casi di Netter e B. de la Grandière dimostrerebbero l'esistenza di gradi di passaggio molteplici tra gli accidenti serici iniziali reputati banali e gli accidenti anafilattici.

Nel '19 Netter e Mozer avendo iniettato antisiero per via endorachidea in individuo affetto da corea, notarono che il liquor estratto il giorno seguente era torbido, molto albuminoso con numerosissimi elementi in maggioranza polinucleati, più alcuni grandi mononucleati.

Nel 1925 J. M. Macera distingue due tipi di meningite serica. Il primo ha luogo nel periodo di miglioramento della M.C.S. quando ad una prima iniezione di siero se ne faccia seguire una seconda ad otto giorni circa dalla prima. La sindrome meningea ricompare allora bruscamente con cefalea, vomito, rachialgia, contrattura, ipertermia, ma il color xantocromico del liquor, la presenza di polinucleati e l'assenza di meningococchi dimostrano che si tratta non di una ripresa della meningite ma di una reazione anafilattica che guarisce in quarantotto ore.

Il secondo tipo descritto da F. Ramond e B. de la Grandière si verifica verso il ventesimo giorno senza alcuna nuova iniezione ed è rappresentato

da una poussée meningea ugualmente anafilattica che guarisce anche spontaneamente.

Nel 1934 Bor Tassowatz studiò l'azione del siero di cavallo sulle meningi normali e sulle meningi in stato d'infiammazione.

Egli cercò, con l'aiuto di un esame citologico di stabilire l'intensità, la durata, i caratteri citologici della meningite serica. In dieci eseprienze sul fanciullo e sull'uomo adulto vide che l'intensità della reazione dipendeva dalla dose del siero iniettato:

10 cc. producono una debole reazione, (circa 10 cellule per un cc. e 10-20 polinucleati per 100) 20 cc. danno una reazione d'intensità media (400 cellule per un cc. e 50-70 polinucleati per 100) 30 cc. di siero irritano fortemente le meningi: (più di 1000 cellule per un cc. e 60-80 polinucleati per 100).

La reazione meningea è di breve durata.

Intensa, 24 ore dopo l'iniezione, essa appare molto attenuata 48 ore dopo e scompare il giorno seguente.

Se si pratica, ogni 24 ore, una serie di iniezioni di 20 cc. si realizza una meningite asettica la cui citologia può essere schematizzata in tre tipi principali:

1) tipo a reazione citologica relativamente stabile, il più frequente;

2) tipo a reazione citologica progressivamente crescente;

3) tipo a formula mutevole: la reazione iniziale è acuta, poi la meningite nella sua espressione clinica e citologica s'indebolisce nella sua gravità malgrado le nuove iniezioni di siero.

Riguardo l'azione del siero sulle meningiti sieropurulente determinate da microbi diversi, l'autore nota che l'iniezione intrarachidea di siero di cavallo produce una reazione meningea netta; il tasso dei polinucleati già molto elevato (90 %) in seguito alla meningite settica, resta allo stesso livello o aumenta leggermente; 24 ore dopo l'iniezione, si continua ad iniettare siero ed aumenta ancora il numero delle cellule; se s'interrompe il siero, per 48 ore, il liquor ritorna meno ricco di cellule. L'A. conclude che il siero di cavallo è molto irritante per le meningi che si trovano in stato infiammatorio.

*
* *

Come risulta dalla scorsa di questa letteratura, tutti gli AA. sono d'accordo sul reperto di manifestazioni di tipo reattivo all'introduzione di sieri a scopo terapeutico nel rachide durante le meningiti c. s. Però esiste in margine a questa letteratura tutta un'altra serie di lavori che dimostra molto più vasta la reattività delle meningi all'introduzione non solo di liquidi proteici ma anche all'introduzione delle sostanze le più diverse.

Nel 1925 Carrol Barr, Barry e Matzke impiegando a scopo terapeutico iniezioni intrarachidee di siero di cavallo nei dementi precoci ed esaminando il liquor — mai prima di cinque giorni dall'iniezione e mai più tardi di trentasei giorni — poteron osservare che i polimorfonucleati erano in scarso numero mentre le cellule della serie linfatica erano predominati. Rossi O. nel 1932 iniettando nel sacco lombare mezzo cc. o un cc. di sangue malarico in periodo vicino all'accesso, e prelevando in due casi il liquor quattro giorni dopo l'iniezione endorachidea, trovò una modica linfocitosi.

Nello stesso 1932 Mari proseguendo le ricerche del suo maestro O. Rossi

esaminava il liquor di un demente precoce dopo 40 ore dalla iniezione endorachidea di sangue malarico e vi notava un gran polimorfismo degli elementi presenti: polinucleati, mononucleati, grandi cellule a corpo irregolare e con inclusioni varie ed un buon numero di globuli rossi e rare plasmacellule.

Così il Benvenuti nel 1933 iniettando per via endorachidea 2 cc. di elettargolo ed esaminando il liquor, trovava una rilevante quantità di elementi cellulari, fra i quali predominavano i polinucleati.

Nel 1932 il Luz a scopo diagnostico iniettava per via rachidea cc. 1,5 di acqua bidistillata e nel liquor estratto 24 ore dopo osservava che nella sifilide nervosa si verifica un modico aumento delle cellule, linfociti, mononucleari e plasmacellule, e che, negli individui normali l'iniezione di acqua bidistillata provocava un aumento notevole delle cellule e polinucleosi neutrofila fino al 90 %.

Così Jacchia e Ciambellotti confermarono il reperto di Luz che l'introduzione di acqua bidistillata nel rachide provoca una vera meningite puriforme asettica.

Nel '33 Montemezzo e Telatin C. iniettarono per via rachidea in tredici ammalati mgr. 3 di fenolsulfonftaleina sciolti in un cc. di acqua bidistillata, in altri sette ammalati iniettarono cc. 1,5 di sola acqua bidistillata, ottenendo analoghi reperti.

Vizioli confermò la reazione meningea alla inoculazione di acqua bidistillata e così pure Barison e Telatin, Rivela-Greco videro le note reazioni iniettando sperimentalmente nel coniglio albumine eterogene, omogenee, liquor di paralitici ed altre sostanze.

Kasahar Tani, Ghoochi-Ohi rilevarono reazioni cospicue del liquor di conigli inoculati con siero di cavallo.

Jacchia le ha provocate con acqua distillata; Ferrandu con iniezioni di brodo-peptone.

Ravaut ed Aubourg incidentalmente praticando punture lombari dopo una precedente rachicocainizzazione, notarono in 21 malati ben 20 volte una reazione meningea citologica con prevalenza di polinucleati; analoghe constatazioni fecero Pautrier e Simon in un caso di rachistovaizzazione e Cottin e De Mole dopo iniezione di novocaina; anche Leclerc e poi Stephanovich videro le stesse modificazioni che vennero confermate da Biancalana e Backer, Grondahl e Rizzo.

Quest'ultimo autore ha notato reazioni notevoli alla introduzione d'una soluzione di cloruro di sodio al 0,73 % e nei cani ottenne reazioni con iniezione di siero bovino e liquido cistico di echinococco.

Cestan e Peres notarono che perfino la reiniezione immediata di liquor estratto e risospinto con la stessa siringa nel cavo durale provocava una reazione meningea con iperalbuminosi ed ipercitosi con iperpolinucleosi.

Recentemente Liberti iniettando nel rachide di tetanici soluzioni concentrate di cloruro di Na (2,5 % - 5 %) o di urotropina (40 %) (allo scopo d'esaltare il potere antitossico del liquor) riusciva a produrre delle meningiti asettiche.

Nel 1911 Netter e Debré cominciarono per primi a distinguere nel gruppo confuso delle reazioni meningee da siero, quadri diversi di significato e di patogenesi diversa.

Anzitutto un primo gruppo di accidenti d'origine anafilattica e sierotossica, caratterizzato da sintomi anafilattici di tipo comune e da febbre.

La loro insorgenza avviene in epoca prevedibile, più o meno ravvicinata al giorno dell'iniezione di siero, e di maggiore o minore gravità a seconda del grado di sensibilizzazione maggiore o minore dell'organismo.

A volte essi possono insorgere anche ~~un'ora~~ dopo l'iniezione del siero, a volte dopo due o tre giorni, dopo una settimana e più.

L'altro ordine di reazioni alle iniezioni endorachidee di siero ha caratteri molto più precisi e molto più focali: si tratta in genere di una ripresa dei segni meningei clinici, rigidità nucale, Kernig, cefalea, vomito, febbre, che si scatenano o a breve ed anche a brevissima distanza dall'iniezione serica, o all'epoca prevedibile dell'insorgenza di fenomeni anafilattici. Di questi disturbi esiste tutta una gamma di gravità diversa; essi potrebbero venire interpretati come una ripresa della meningite già guarita o in via di guarigione, se l'assenza di meningococchi nel liquor e la povertà di cellule nello stesso non smentisse tali ipotesi.

La durata dello schock anafilattico meningeo è breve, ed al massimo in 48 ore tutti i sintomi scompaiono.

Un'altra categoria di accidenti ben più grave si verifica quando per erronea diagnosi di meningite meningococcica recidivante si pratica una iniezone di siero in un rachide che è in piena reazione anafilattica; in questi casi si verifica un quadro di shock, un aggravamento dello stato generale con contrazioni localizzate e convulsioni generalizzate; perfino coma e morte.

Secondo Netter e Debré, questi accidenti potrebbero verificarsi oltre che per una reiniezione anche subito dopo una prima iniezione.

Circa la patogenesi di questi fenomeni, questi AA. li ritengono dovuti quanto agli incidenti leggeri ad un edema di origine siero-tossica delle meningi cerebro-spinali e quando sia nullo il quadro anafilattico, ad una specie di fenomeno di Arthus intra-rachideo.

Circa i casi di reazione ad una prima iniezione di siero, gli AA. si limitano ad emettere l'ipotesi d'una particolare sensibilità degli individui alle proteine seriche.

Nel 1912 Hutinel e Roger-Voisin distinsero le reazioni da siero in precoci e tardive: le precoci, che si limiterebbero a dolori agli arti inferiori e solo eccezionalmente a fenomeni sincopali, hanno poca importanza.

Gli accidenti gravi, esclusivamente serici, possono verificarsi anche dopo la prima iniezione, come possono verificarsi anche dopo parecchi giorni dall'inizio della malattia e dall'ultima iniezione terapeutica di siero.

La possibilità di avere nel corso di una malattia così grave come la meningite c.-s. degli accidenti dovuti al nostro intervento terapeutico, accidenti che oltre prolungare e aumentare le sofferenze del p. possono a volta condurlo rapidamente a morte, ha fatto immediatamente ricercare agli studiosi un metodo per evitare queste sofferenze e questi pericoli. È perciò che fin dal 1910, ossia proprio all'inizio degli studi di questa questione, che Hutinel proponeva una modificazione del metodo di Besredka per evitarli e Netter, Debré ed altri invocavano una massima cautela nella pratica delle iniezioni endorachidee ed un'osservazione accurata del p. durante le iniezioni stesse.

Ma sopratutto allo scopo di evitare pericolose iniezioni di siero in soggetti che non ne avevano bisogno, raccomandavano che ad ogni ripresa di una

sintomatologia meningitica venisse fatto un preventivo esame del liquor prima dell'iniezione di siero.

Solo quando questo avesse rivelato la presenza di meningococchi, in altri termini quando fosse provata l'assoluta certezza della ripresa del processo infettivo, allora solamente era possibile l'iniezione di siero antimeninogcoccico. Si evita così di sovrapporre ad un terreno organico in piena reazione anafilattica una nuova carica di quell'antigene che l'ha provocata.

Precedentemente (1931-1933), il Cantacuzène insistette su questo punto raccomandando di controllare il liquor al microscopio giorno per giorno citologicamente e batteriologicamente, non solo per seguire l'andamento della malattia, ma per avere sicuro orientamento alla sua cura specifica, efficace ed innocua.

Più recentemente ancora (1934) Nicolau e Popescu ribadiscono i concetti di Cantacuzène proponendo in caso di anafilassi meningea le iniezioni endomuscolari di siero della madre o del padre del p. vaccinati col meningococco isolato dal malato.

Oppure in via subordinata propongono l'autosiero terapia od iniezioni endomuscolari di lisati di cultura di meningococchi contenenti l'endotossina.

*
* *

Questa rivista sintetica della letteratura esistente sulla questione delle meningiti da siero e sulle reazioni meningee alle sostanze le più svariate, dimostra come i vari quadri che seguono alle iniezioni di sieri siano bene noti nelle loro caratteristiche cliniche. Con maggiore o minore vivacità gli AA. descrivono la sintomatologia e ne pongono in evidenza il quadro citologico; e si potrebbe tenere l'argomento come completamente esaurito, se nella descrizione degli AA. fosse stabilita definitivamente una sistematica concorde e chiara delle varie forme di reazione.

Troppa confusione esiste nell'accomunamento di molte forme che, se sintomatologicamente simili sono profondamente diverse per essenza e patogenesi.

Anche tra le forme riconosciute di natura anafilattica esiste una notevole confusione.

La ragione di questa imprecisione riposa principalmente sul fatto che la quasi totalità degli AA. non ha fatto che considerare e riordinare i soli quadri clinici della meningite cerebro-spinale trattata con la siero-terapia endorachidea.

Ciò ha una grande importanza per l'aderenza della questione alla realtà dei bisogni della pratica terapeutica quotidiana, ma dal lato fisiopatologico e patogenetico è quanto mai insufficiente. Ciò specialmente quando si consideri che le reazioni citologiche seriche si sommano e si interferiscono sempre con le reazioni citologiche dell'infezione meningococcica.

A più forte ragione sono state del tutto trascurati in queste osservazioni gli altri dati riguardanti le diverse modificazioni biochimiche del liquor, reazioni colloidali, glicorachia, ecc.; la flogosi meningea infettiva domina talmente e già in precedenza il quadro con queste reazioni che è perfettamente inutile il loro studio durante lo svolgersi della manifestazione clinica da siero.

Quando ad una sistematica di queste reazioni manca l'appoggio della conoscenza delle manifestazioni da siero svolgentesi in meningi non infiammate è ovvio che ad essa manchi quella chiarezza e quella sicurezza che è la base di ogni classificazione. L'unico che s'è occupato con intendimento chiarificatore dell'argomento è stato Bor Tassowatz che come abbiamo visto più sopra, s'è basato per una classificazione sul carattere citologico della reazione.

Tale criterio a noi sembra poco rispondente al bisogno in quanto, a parte la durata delle reazioni stesse, la reazione istologica è sempre la medesima, qualunque sia la patogenesi della reazione da siero. Occorrerebbe quindi distinguere le forme delle quali ci occupiamo in base a caratteri sintetici, comprendenti patogenesi, sintomatologia clinica, tempo d'insorgenza e caratteristiche citologiche e biochimiche delle reazioni meningee.

Per studiare queste reazioni, occorreva necessariamente iniettare siero entro cavità rachidee non infiammate in maniera da poter ben conoscere la reazione pura senza le interferenze di una flogosi precedente o concomitante. Non potendo per ovvie ragioni servirci di individui normali abbiamo portato la nostra osservazione su individui ammalati che potessero essere suscettibili di terapia serica endorachidea, e che contemporaneamente non presentassero le reazioni flogistiche imponenti della meningite meningococcica.

A questo scopo abbiamo prescelto due ordini di pazienti, anzitutto i tetanici, nei quali come è noto non esiste alcuna reazione flogistica meningea, e quindi i malati di morbo di Heine-Medin i quali come è noto possono sì avere una sintomatologia meningea clinica ma per contro hanno una reazione biochimica e istologica piuttosto esigua ed in ogni caso di tipo prevalentemente linfocitario (meno all'inizio) che è completamente diversa da quella tipica della reazione da siero.

È appunto con questi casi a sintomatologia e sieroterapia protratta che si può studiare per dir così allo stato puro la reazione meningea da siero.

Riferiamo ora sulla prima serie delle nostre osservazioni portate sui tetanici e sui poliomielitici.

CASISTICA CLINICA.

Poliomelitici.

V. Marcella, di a. 4. Roma, 8-VIII-36 (v. grafica 1).

Gentilizio negativo.

La madre ha avuto sei gravidanze di cui una con esito in aborto; dei cinque figli quattro morirono in tenera età: uno per broncopolmonite, due per meningite, ed il quarto per vizio congenito.

La p. ha avuto morbillo in tenera età. La malattia attuale iniziò il 6-VIII-36 con febbre che dura tuttora; il 7-VIII si manifestò una defervescenza che è durata poche ore. Il capo doleva alla flessione, gli arti sup. non potevano più compiere alcun movimento; inoltre la p. non poteva reggersi in piedi.

L'8-VIII veniva inviata alla nostra osservazione.

Si tratta di una bambina in condizioni generali discrete, di costituzione regolare, con visceri sani, la quale presenta paresi degli arti sup., rigidità nucale, e paresi a carico dell'art. inferiore S.

La p. riceve nei primi otto giorni di cura sei iniezioni endorachidee e otto iniezioni intramuscolari di Siero Petit.

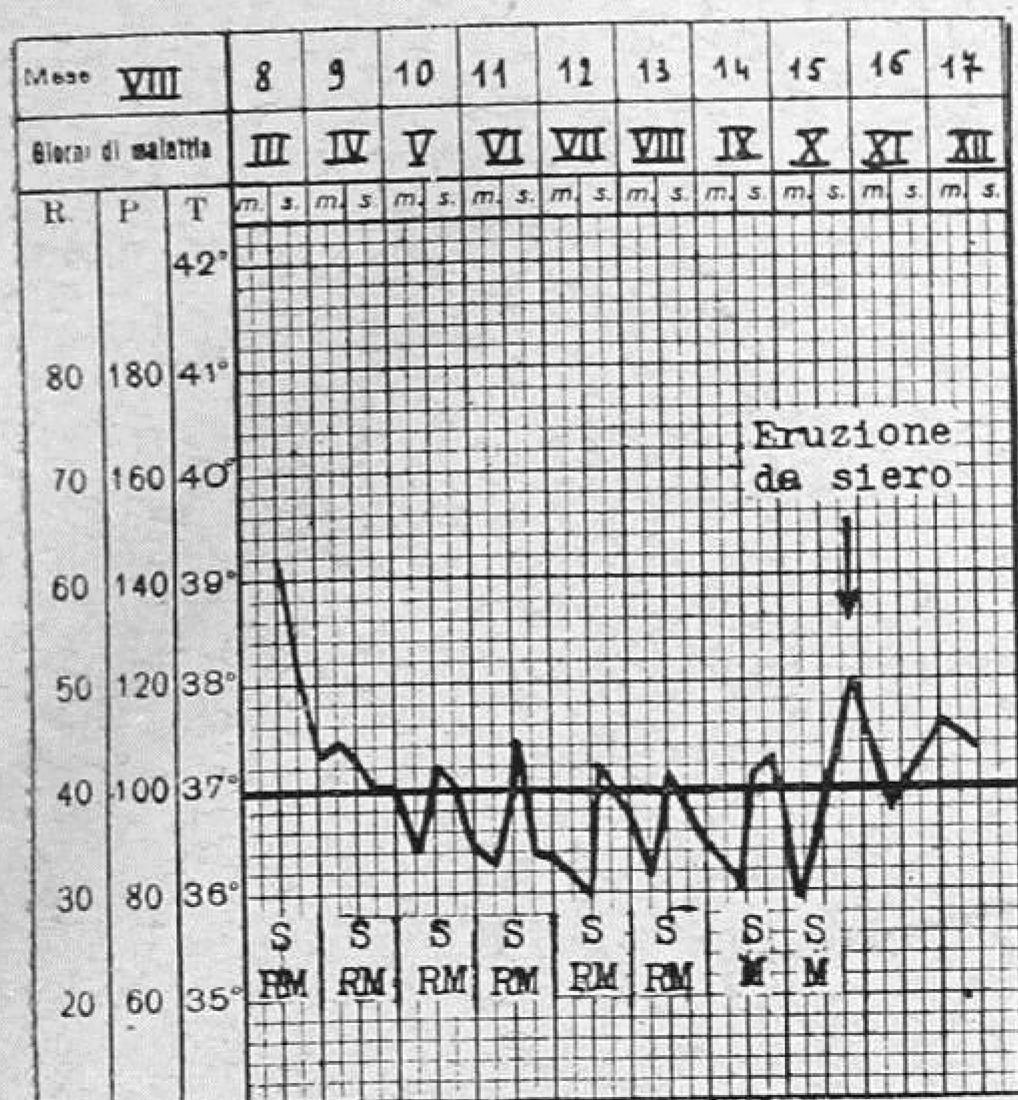
Nota. — Nelle grafiche la espressione S. M. significa: iniezione di siero nei muscoli; S. R.: iniezione di siero nel rachide; S. R. M.: iniezione di siero nel rachide e nei muscoli.

Nel rachide s'inietta ogni volta una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

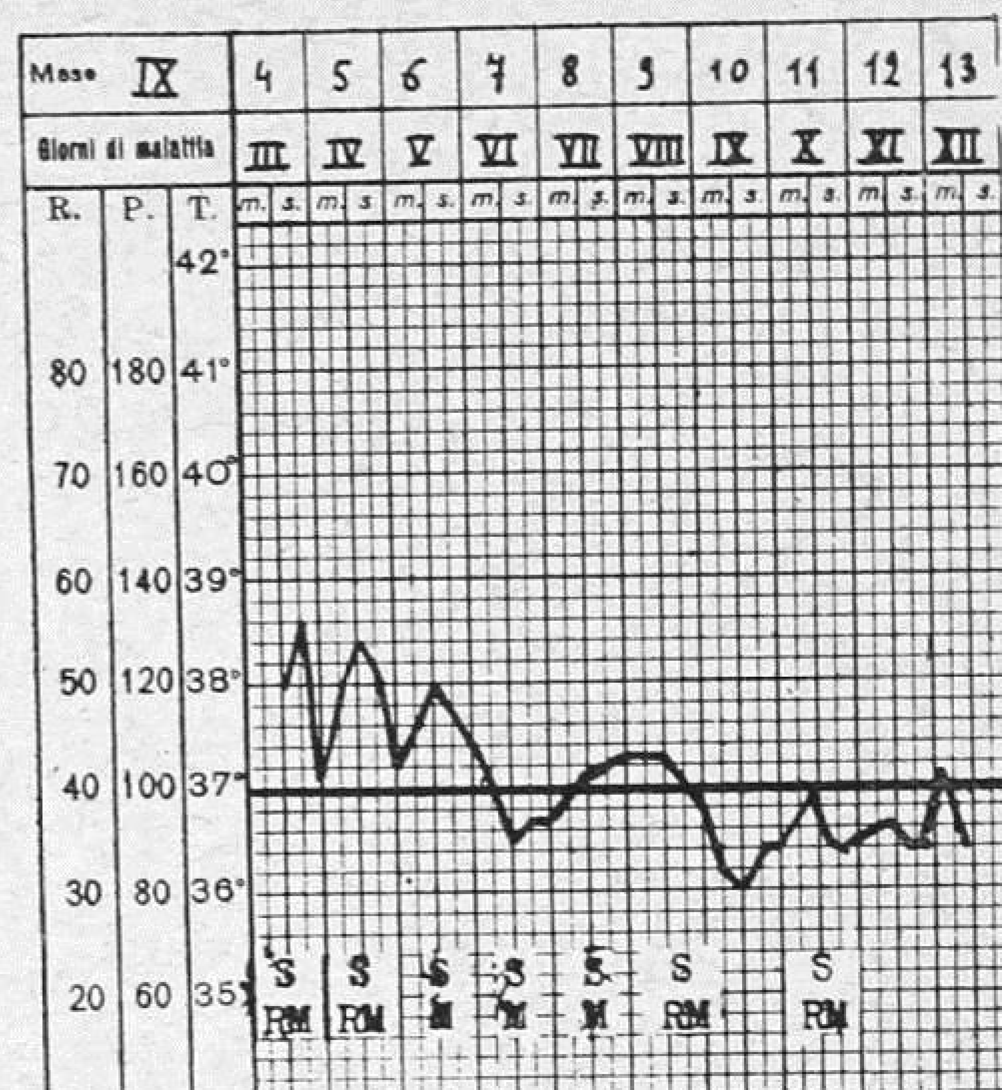
Il 9-VIII-36 in II giornata di cura il liquor è limpido e l'esame del sedimento centrifugato dà il reperto di numerosi linfociti, scarsi polinucleati e qualche cellula endoteliale.

In IV giornata di cura il liquor fuoriesce a zampillo, è opalescente e l'esame del sedimento dà numerosi polinucleati, rari linfociti qualche cellule endoteliale ed istiocitaria.

L'esame chimico del liquor dà: albumina 0,22 %; glicorachia 0,50 %; Takata-Ara-Pandy-Nonne: negativa.



Grafica 1.



Grafica 2.

Successivamente, in V e VI giornata di cura l'esame del sedimento centrifugato dà nuovamente il reperto di una linfocitosi assoluta.

In X giornata la paziente presenta una elevazione termica accompagnata da eruzione da siero, senza comparsa di segni meningei.

M. Iva, di a. 3. Roma, 4-IX-36 (v. grafica 2).

Il padre ha sofferto di malattia di blenorragia e contrasse lue.

La madre ha sofferto di malaria il 1935; ha avuto sette gravidanze, di queste una interrotta da aborto al 4° mese, le altre sei condotte a termine.

Dei sei figli cinque sono morti poco dopo la nascita.

La p. ha sofferto per due anni di una infezione malarica ed ha praticato cure antiluetiche.

La p. il 2 settembre, in pieno benessere, veniva colta da malessere generale, vomito, febbre a 41°, ed il giorno dopo, persistendo la febbre, la madre notava che la bambina non riusciva a muovere la gamba D. Durante la notte la piccola paziente presentò forte agitazione e delirio.

La p. si presenta in condizioni generali non gravi ma corruga le sopracciglie frequentemente e si dimostra irrequieta ed ansiosa. Nulla a carico degli organi viscerali se si eccettua una modica epatosplenomegalia. Si palpa il polo vescicale all'ombelicale trasversa. La flessione del collo è alquanto dolorosa, si nota una certa rigidità, gli arti inferiori giacciono inerti sul letto. La p. non li muove spontaneamente però sollecitando dolorosamente la pianta del piede D. si dimostra un lievissimo accenno alla flessione delle dita; a S. le dita del piede vengono estese parzialmente. I riflessi rotulei e Achillei sono assenti.

La p. riceve nei primi due giorni di cura due iniezioni al giorno di siero Petit una endorachidea ed una intramuscolare, nel 3°, 4° e 5° giorno di cura riceve solo iniezioni intramuscolari, nel 6° ed 8° giorno riceve due iniezioni al giorno, una endorachidea ed una intramuscolare di siero.

Nel rachide viene iniettata, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

In II giornata di cura i segni meningei sono aumentati, il liquor fuoriesce a pressione aumentata, torbido.

L'esame microscopico rivela polimorfonucleati e linfociti in uguale proporzione.

In III giornata di cura il liquor è opalescente, l'esame del sedimento dà rari polinucleati, e rari linfociti.

Al VII giorno di cura il liquor è limpido, l'esame del sedimento dà linfocitosi.

In IX giornata il liquor è sempre limpido e permane invariata la linfocitosi.

Persistendo le condizioni depresse e restando invariata la sindrome paralitica, si reiniettano 10 cc. di siero Petit.

Al X giorno di cura, praticata una nuova p. l. si ottiene un liquor a zampillo, nettamente torbido, che lasciato a sè costituì un reticolo a calza.

L'esame del sedimento spontaneo dimostrò un numero enorme dei polinucleati, rari linfociti, placche endoteliali e cellule istioidi.

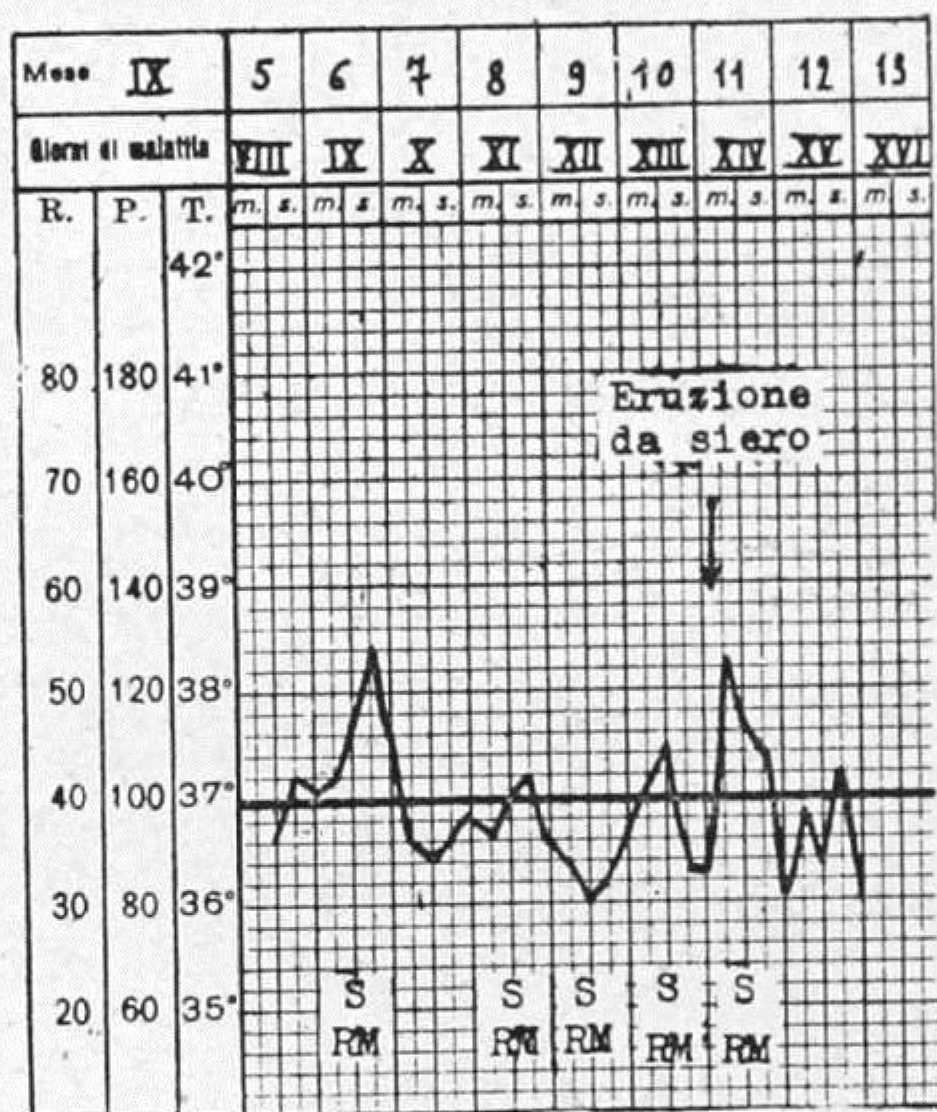
L'esame chimico: albumina 0,30 %; Glicorachia 0,55 %; Takata-Ara legg. reazione meningea; Pandy legg. positiva; Nonne negativa.

La reazione del Mastice e del Benzoino danno curva di tipo meningitico.

S. Adele, di a. 4 1/2. 5-IX-36 (v. grafica 3).

Gentilizio negativo: l'attuale malattia iniziò il 29 agosto 1936 in pieno benessere con febbre improvvisa, elevata, accompagnata da coriza e secrezione nasale. La febbre durò fino al 30 agosto, alla sera il padre notò che la p. non poteva reggersi in piedi, e che l'arto inf. D. cedeva sotto il peso della p. e che anche l'arto inferiore omonimo era parzialmente mobile.

Si tratta di una bambina in condizioni generali buone, di costituzione regolare. Non presenta nulla di patologico a carico degli organi toracici e addominali. Presenta lieve rigidità nucale, ipocinesia lieve del braccio D., che per altro compie i principali movimenti. La deambulazione è impedita per ipocinesia della gamba D., il piede D. è leggermente cadente. I riflessi tendinei periostei degli arti sup. ed inf. non si riescono a provocare.



GRAFICA 3.

La p. in VII giornata di malattia riceve 20 cc. di siero Petit per via intrarachidea e 20 cc. per via intramuscolare.

In IX, X, XI giornata di malattia riceve complessivamente 100 cc. di siero Petit per via intrarachidea e 20 cc. per via intramuscolare.

La p. riceve per cinque giorni quotidianamente due iniezioni di siero Petit: una endorachidea ed una intramuscolare. Nel rachide si inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

Il 6-IX-36 primo giorno di cura, la p. l. ci fornisce un liquor limpido che all'esame microscopico presenta solo scarsi linfociti.

Si iniettano nel rachide 20 cc. di siero Petit e 20 cc. intramuscolare.

A sera si ha elevazione termica a 38°,5.

Nel secondo giorno di cura lo stato generale della p. è andato rapidamente deprimendosi; la p. giace supina ad occhi semichiusi, presenta vomito, la rigidità nucale si è accentuata, così pure il Kernig.

La P. L. dà esito ad un liquor torbido che fuoriesce a zampillo.

L'esame del sedimento spontaneo del liquor documenta la intensa reazione meningea con una rilevante ed assoluta polinucleosi, qualche raro linfocito, cellule endoteliali ed istoidi.

Esame chimico: Albumina 0,40 %; Glicorachia 0,45 %; Takata-Ara reaz. meningea; Pandy positiva; Nonne positiva.

Le reazioni del mastice e del benzoino danno curva meningea.

Ci si astiene dal reiniettare siero Petit nel cavo rachideo.

Il giorno 8-IX-36, terzo giorno di cura, la P. L. ci dà un liquor leggermente opalescente che allo esame del sedimento presenta il numero degli elementi cellulari gran-

demente diminuito, però la proporzione dei polinucleati e linfociti è immutata. Inoltre dato che la sintomatologia meningea descritta nel giorno 7 è andata mano a mano attenuandosi, si riprendono a praticare le iniezioni endorachidee e quelle intramuscolari.

Al quarto giorno di cura il liquor è limpido, e l'esame del sedimento ci mostra che le cellule sono molto diminuite e che i polinucleati ed i linfociti sono rappresentati nella medesima proporzione.

Al quinto giorno di cura il liquor si mantiene limpido e l'esame del sedimento dà una linfocitosi assoluta.

Al sesto giorno di cura il liquor presenta gli stessi caratteri macro e microscopici del giorno precedente, sebbene vi sia stata una forte eruzione da siero accompagnata da cospicua elevazione termica.

A. Giampiero, di 15 mesi. Roma, 8-IX-36 (v. grafica 4).

Padre e madre viventi e sani, la madre ha avuto una gravidanza abortiva e 5 gravidanze a termine; dei cinque nati: uno è morto ad 8 mesi; tre godono buona salute; il quinto è il paz. accolto in Clinica.

Il giorno 3 settembre il p. fu colto da febbre a 39°; la madre notava che il bambino presentava dei movimenti convulsivi.

Il 4 settembre la febbre cadeva ma il p. rimaneva in condizioni generali molto depresse.

Il 6 settembre la madre notava che il bambino camminava con difficoltà; il giorno seguente il disturbo era così accentuato che non solo la deambulazione era impossibile, ma le gambe pendevano completamente inerti.

Si tratta di un bambino in condizioni generali discrete — di costituzione regolare. Nulla di patologico a carico degli altri apparati ed organi. La testa è iperestesa, i movimenti di flessione sul collo sono eseguiti con una certa difficoltà. Gli arti inferiori giacciono inerti sul piano del letto; l'arto inf. D. viene talvolta sollevato; il piede S. sotto lo stimolo del dolore può venire iperesteso.

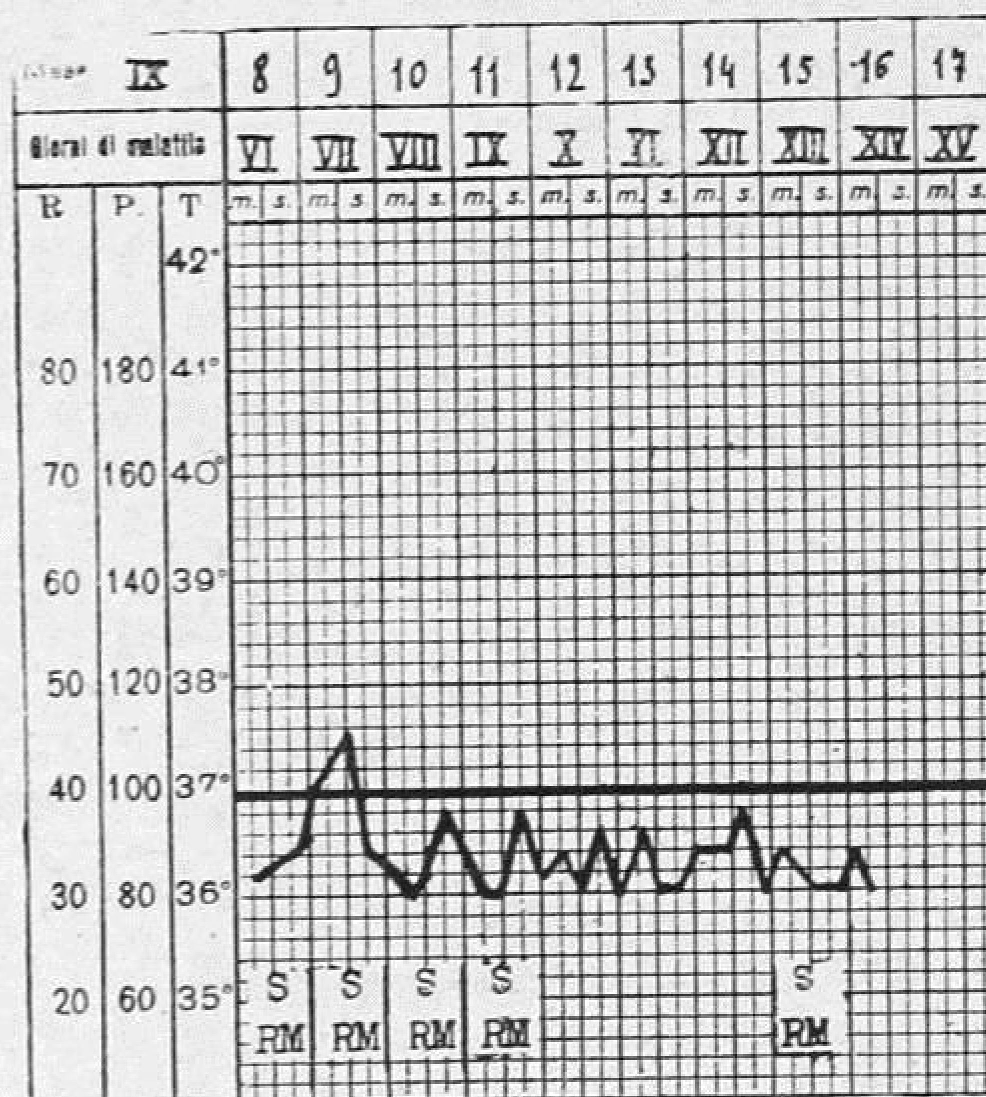
Riflessi tendinei e periostei assenti.

Il p. riceve quotidianamente nei primi quattro giorni di cura il siero Petit: una iniezione endorachidea ed una intramuscolare.

Nel rachide si inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero da 10 cc ai 20 cc.

L'8-IX-36 è il primo giorno di cura.

La P. L. dà esito ad un liquor limpido; l'esame del sedimento centrifugato rivela rari linfociti.



Grafica 4.

Si pratica la prima iniezione endorachidea di siero Petit.

In seconda giornata di cura la P. L. dà esito ad un liquor leggermente opalescente. L'esame del sedimento dimostra un aumento notevole degli elementi cellulari con prevalenza netta dei polinucleati sui rari linfociti, e cellule endoteliali ed istioidi.

Esame chimico: Albumina 0,18 %; Glicosuria 0,35 %; Takata-Ara, Pandy, Nonne: negative.

Inoltre v'è una modica elevazione termica.

Nel III e IV giorno di cura sebbene si sia continuata la sieroterapia endorachidea, il liquor s'è mantenuto limpido ed il numero degli elementi cellulari è andato progressivamente scemando e la percentuale dei polinucleati è andata decrescendo in rapporto a quella dei linfociti.

M. Lucia, a. 3. Roma, 20-IX-36 (v. grafica 5).

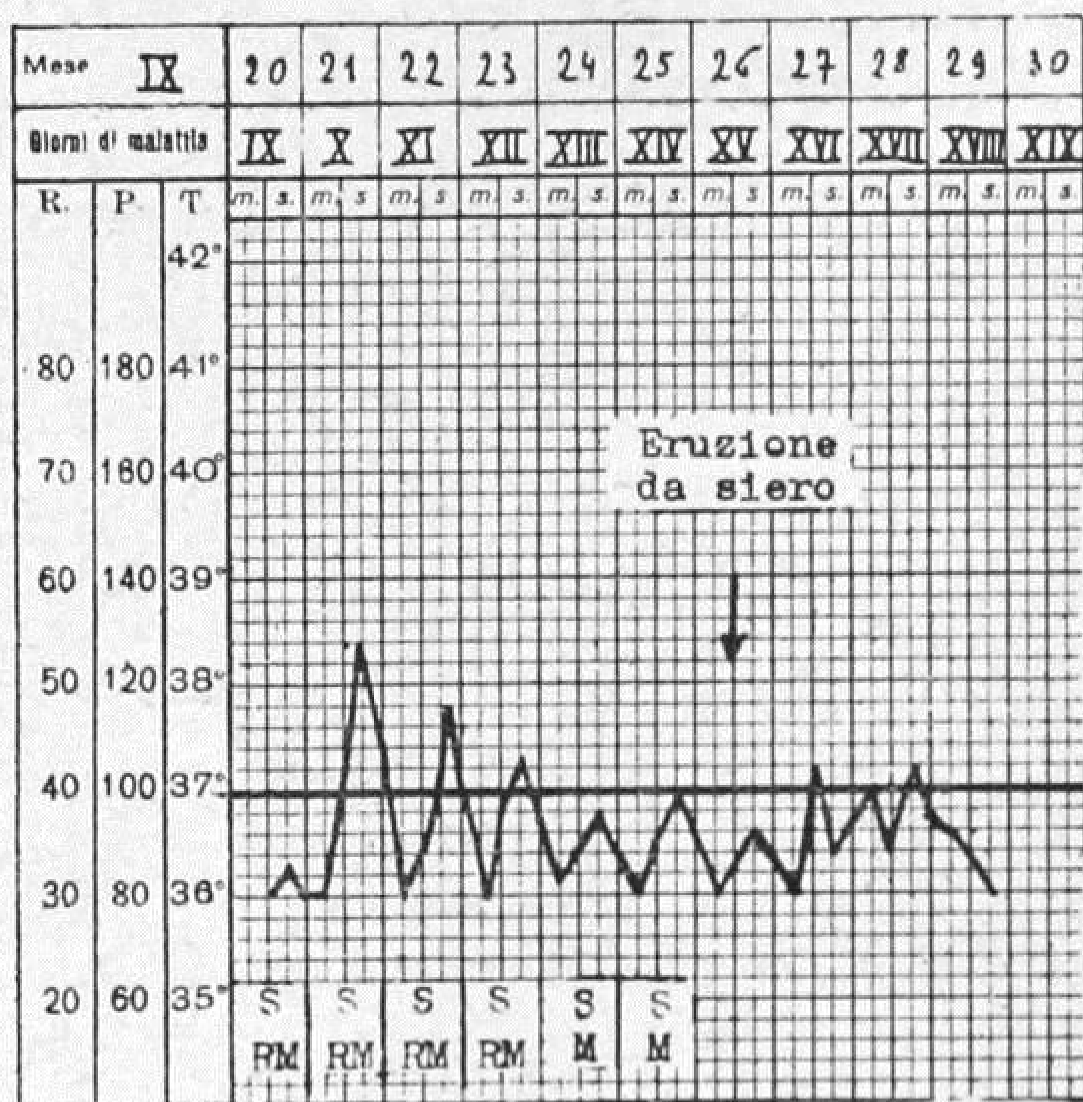
Gentilizio negativo. Un mese fa, ha sofferto di pertosse.

Nove giorni or sono la p. apparve improvvisamente abbattuta ed i genitori notarono comparsa di febbre (39°); durante la notte la madre notò che la bambina era ancor più depressa; la temperatura era a 38°,5.

Al mattino notò che la gamba S. ciondolava inerte.

La temperatura si mantiene a 38°-39° sino al giorno dell'ingresso; la paresi dell'arto S rimase immutata e si estese anche alla gamba D. sebbene in minor grado.

Si tratta di una bambina di costituzione normale in condizioni generali gravi. Lieve rigidità nucale. Lieve Kernig. A carico degli arti inf. si nota che le gambe pendono inerti; la S. più nettamente della D. Nulla di patologico a carico degli altri apparati ed organi.



Grafica 5.

La p. riceve nei primi quattro giorni di cura quotidianamente due iniezioni di siero Petit, una endorachidea, una intramuscolare.

Nel V e VI di cura riceve solo una iniezione intramuscolare quotidiana di siero.

Nel rachide s'inietta, per ogni volta, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

Al 20 settembre 1936 primo giorno di cura il liquor è limpido, l'esame del sedimento centrifugato dà scarsi linfociti.

Nel secondo giorno di cura il liquor fuoriesce a zampillo ed è opalescente.

L'esame del sedimento centrifugato mostra un aumento notevole, degli elementi cellulari, con prevalenza assoluta dei polinucleati sui linfociti, qualche cellula endoteliale ed istioide.

Esame chimico: Albumina 0,22 %; Glicorachia 0,50; Takata-Ara legg. reazione meningea; Pandy positiva; Nonne negativa.

In III giornata di cura la temperatura da 36°, quanto era il giorno precedente, salì a 38°,2.

Il liquor si manteneva opalescente, l'esame citologico del sedimento dimostra polinucleati e linfociti in proporzioni quasi uguali.

Al V giorno di cura il liquor è limpido, l'esame del sedimento dà linfocitosi assoluta, sebbene nel quarto giorno di cura si sia eseguita una quarta iniezione endo-rachidea di siero.

In VII giornata si ha eruzione da siero non accompagnata nè da rialzo termico, nè da sintomatologia meningea.

P. S., a. 3.

Gentilizio negativo, fratelli viventi e sani.

La madre riferisce che, 24 ore prima dell'ingresso in clinica la p. improvvisamente presentò senza cause apprezzabili una deformazione della bocca a S., impressionata, condusse la bambina alla nostra osservazione.

Condizioni generali buone.

Lieve rigidità nucale, lieve Kernig, paralisi facciale a S. a tipo centrale; non si notano altri deficit motori a carico degli arti. Nulla di patologico a carico degli altri organi.

La p. riceve per 4 giorni di seguito le iniezioni endorachidee e intramuscolari di siero umano di convalescente. Però il liquor fornitoci dalle varie punture lombari non ci ha mai rilevato una netta reazione meningea all'introduzione del siero come si è verificato per gli altri casi. Inoltre la p. in tutto il periodo della sua degenza in Clinica si è mantenuta sempre apirettica.

Tetanici.

M. Alberto, a. 4 1/2, di Michele. Velletri, 30-VIII-36 (v. grafica 6).

Gentilizio negativo; negativo è il passato dell'infermo.

Il 20-VIII riportò escoriazioni alla mano D. al dorso del naso, ed alla regione temporale D. al dorso del naso, ed alla regione temporale D. Dopo sette giorni il p. ebbe dolore all'epigastrio e nella notte la febbre a 38°.

Il 29-VIII la madre notava una certa rigidità della nuca e della colonna vertebrale ed ambascia respiratoria.

Il giorno seguente il p. venne visitato da un sanitario che riscontrò contrattura dei retti addominali.

Si trattava di un bambino in condizioni generali discrete, di costituzione regolare, con aspetto sofferente, che presenta escoriazioni nel II spazio interdigitale della mano destra; nella reg. glutea esiste una ferita con croste emorragiche e lieve alore di arrossamento. Non trisma. Lieve opistotono, contrattura tonica dei muscoli toracici; l'addome è avvallato con pareti tese, contratte, poco trattabili.

Il p. riceve nei primi due giorni di cura due iniezioni al giorno di siero antitetanico di cui una endorachidea ed una intramuscolare. Nel rachide s'inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

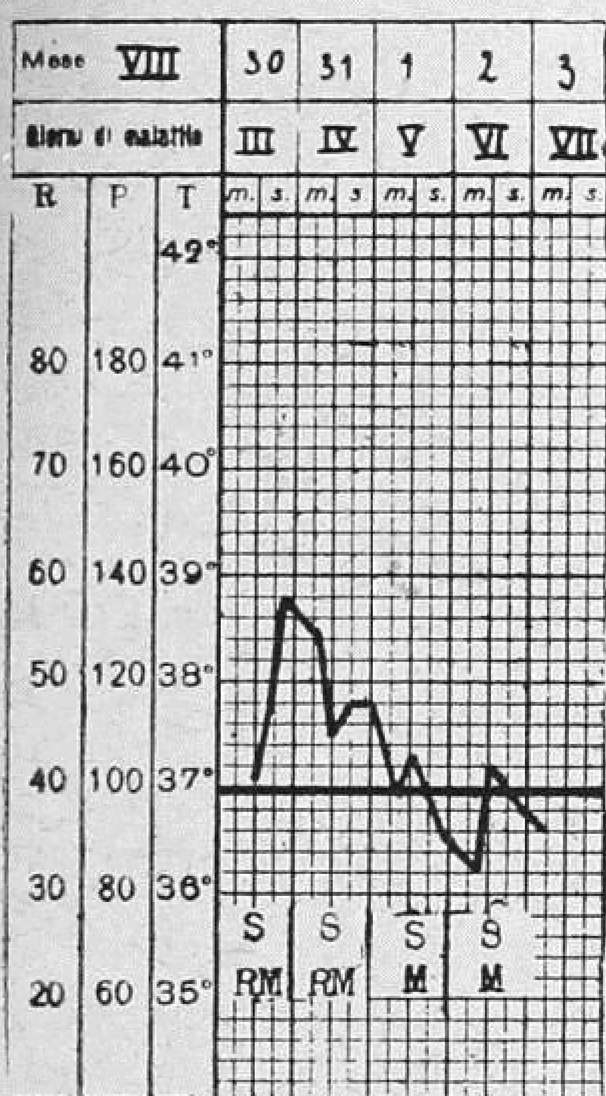
Nel III e IV giorno di cura riceve solo una iniezione quotidiana intramuscolare di siero.

Al II giorno di cura il liquor è leggermente opalescente, l'esame del sedimento dà una netta polinucleosi, rari linfociti, qualche cellula endoteliale ed istioide.

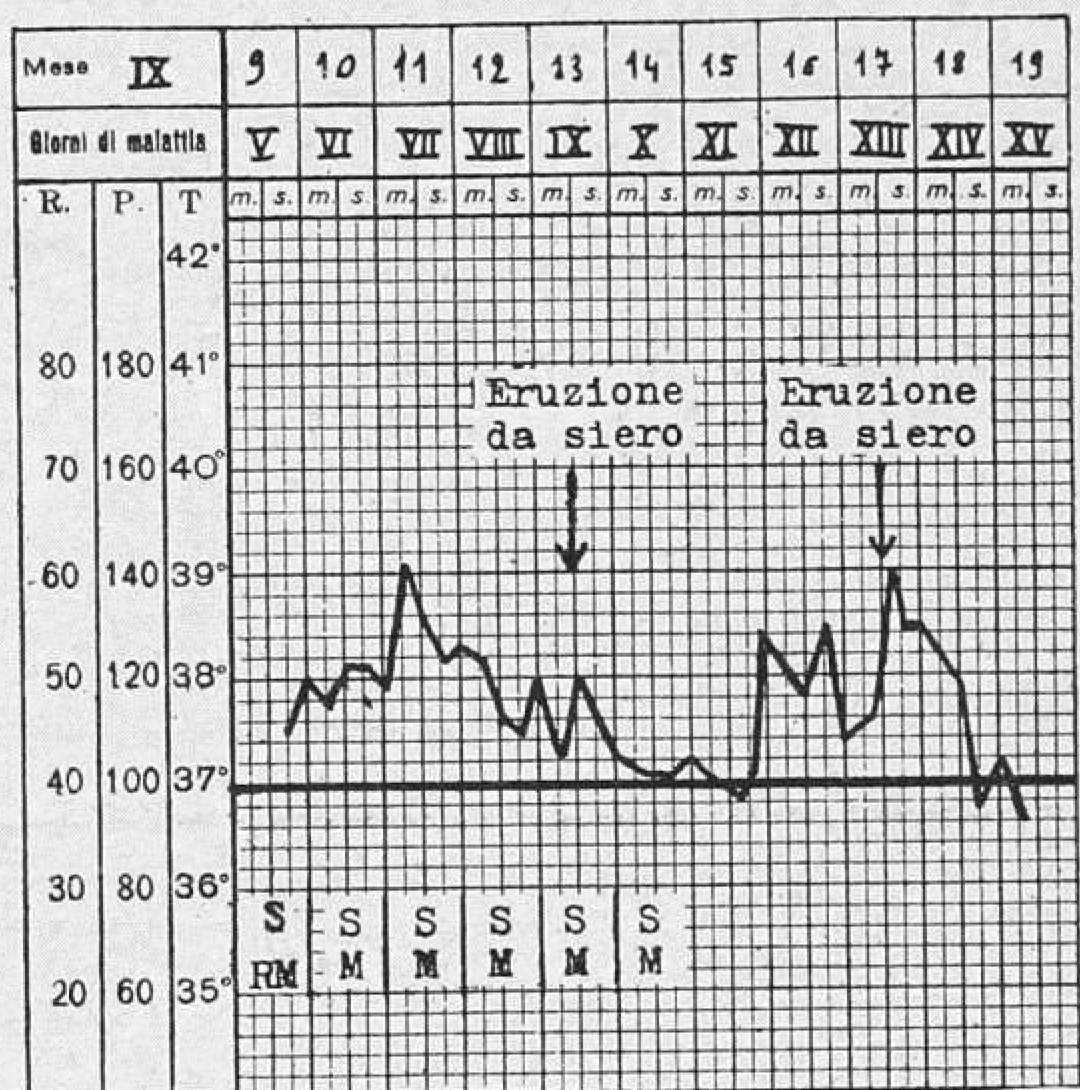
Esame chimico: Albumina 0,18 %; Glicorachia 0,50 %; Takata-Ara, Pandy, Nonne: negative.

Al terzo giorno di cura il liquor è tornato limpido, l'esame del sedimento centrifugato dà rari polinucleati e rari linfociti.

Albumina 0,15 %; Glicorachia 0,55 % Takata-Ara, Pandy, Nonne: negative.



Grafica 6.



Grafica 7

C. Emilio di Luigi, anni 12. Roma, 9-IX-36 (v. grafica 7).

Gentilizio negativo: a 6 anni ascessi freddi ossifluenti multipli, guariti perfettamente, ha sofferto a 10 anni di appendicite e peritonite da perforazione restando degente per oltre 6 mesi.

Il p. riferisce di aver riportato due settimane prima dell'ingresso una ferita al ginocchio D.; dopo circa 15 giorni il p. in pieno benessere mentre la ferita del ginocchio evolveva verso la guarigione, notò (5-IX-36) che l'apertura della bocca era piuttosto difficoltosa. Nei giorni successivi la difficoltà andava aumentando ed il p. notò la comparsa di dolore alla regione vertebrale ed una certa rigidità del collo e del dorso, che impediva la flessione della testa sul collo e del collo sul tronco. Entra in nostra osservazione in V giornata di malattia.

Si tratta di un individuo in condizioni generali discrete, di costituzione regolare, con facies tetanica, riso sardonico, trisma accentuato, leggero opistotono, rigidità nucale; le pareti addominali sono tese, gli arti superiori ed inferiori sono mobili, attivamente e passivamente. I riflessi tendinei e periostei, presenti, piuttosto vivaci. Nulla di patologico a carico degli altri apparati ed organi. Sulla cicatrice dell'appendicectomia notasi una piccola raccolta purulenta sottoepidermica.

Dei sei giorni di sieroterapia, solo nei primi due il P. ricevette una iniezione endorachidea; nei quattro giorni successivi ricevette solo iniezioni intramuscolari.

Nel rachide venne iniettata ogni volta una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

Il 10 settembre secondo giorno di cura il liquor è opalescente; l'esame del sedimento centrifugato dà Polinucleosi assoluta.

Albumina 0,22 %; Glicorachia 0,50 %.

Nel terzo giorno di cura il liquor è opalescente; l'esame del sedimento rivela un aumento notevole di elementi cellulari con prevalenza assoluta dei polinucleati sui rari linfociti.

Esame chimico: Albumina 0,38%; Glicorachia 0,40 %; Takata-Ara legg. reaz. meningea; Pandy positiva; Nonne leggera opalescenza.

La temperatura è salita da 38° a 39°.

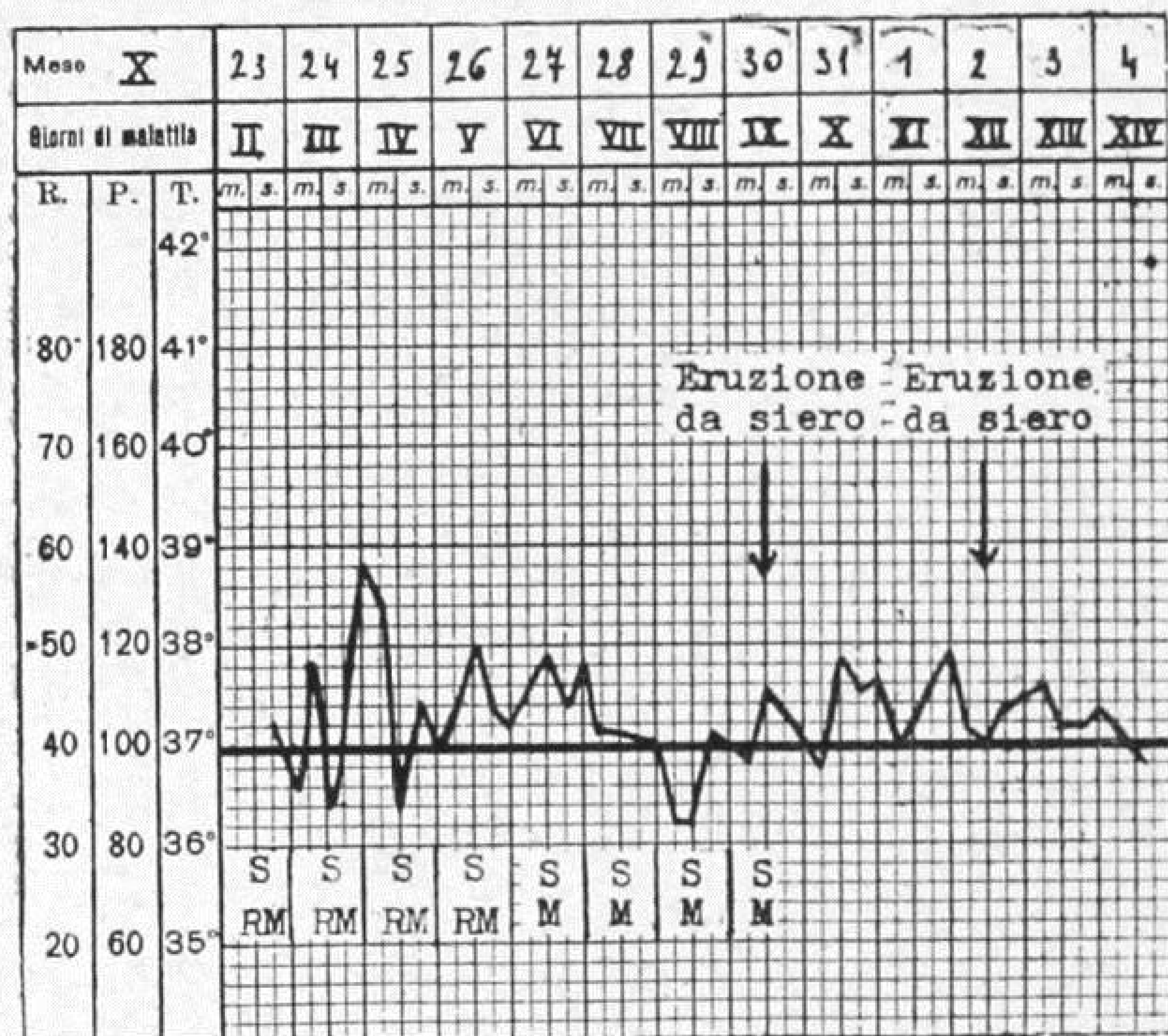
Il 13 settembre il p. ha presentato eruzione da siero.

Il 17 settembre il p. di nuovo ha presentato eruzione da siero accompagnato da rialzo termico a 39°.

C. Valeria, a. 9. 23-X-36 (v. grafica 8).

Gentilizio negativo; a 5 anni morbillo.

Il 7 ottobre la p. giuocando si feriva il piede S. con un ferro; medicata 24 h. dopo la ferita la p. non presentava alcun sintomo sospetto. Senonchè il 22 ottobre la madre notò che la bambina aveva difficoltà ad aprire la bocca e che mostrava rigidità del tronco.



Grafica 8.

La rigidità si accentuava ed il giorno 23 la p. era colpita da contratture ad intervalli di due, tre ore.

Si tratta di una bambina in condizioni generali gravi, di costituzione regolare con facies tetanica, riso sardonico, trisma lieve; notevole rigidità del tronco, le pareti addominali sono tese, indolenti, non si riesce a palpare gli organi ipocondriaci; ipertono degli arti inf.; la p. riesce a compiere con gli arti sup. ed inf. tutti i movimenti; i riflessi tendinei e periostei sono presenti e vivacissimi.

In corrispondenza del collo del piede di S. v'è una piccola ferita profonda e suppurata.

In otto giorni di cura, la p. riceve nei primi quattro giorni iniezioni endorachidee ed intramuscolari di siero; nei rimanenti giorni, solamente iniezioni intramuscolari.

Nel rachide s'inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.

Il 24 ott. II° giorno di cura il liquor è leggermente torbido, l'esame del sedimento centrifugato dà numerosi polinucleati, rari linfociti, qualche cellula endoteliale.

Albumina 0,15 %; Glicorachia 0,50 %; Takata-Ara, Pandy, Nonne negative.

Il 25 ott. III giorno di cura il liquor è leggermente opalescente, l'esame del sedimento centrifugato dà un'assoluta prevalenza dei polinucleati, rarissimi linfociti.

Albumina 0,18 %; Glicorachia 0,71 %; Takata-Ara reaz. meningea; Pandy, Nonne neg.

La temperatura da 36°,5 è salita a 38°,7.

Nel quarto e quinto giorno di cura il liquor è limpido e l'esame del sedimento mostra come i linfociti incominciano a prevalere di nuovo sui polinucleati.

Al 30 ott. 1936, ottavo giorno di cura, la p. presenta eruzione da siero.

M. Raimondo, a. 6. Roma, 9-I-37 (v. grafica 9). Il padre affetto da malattia mentale non precisata è stato ricoverato per 8 mesi in Ospedale Psichiatrico.

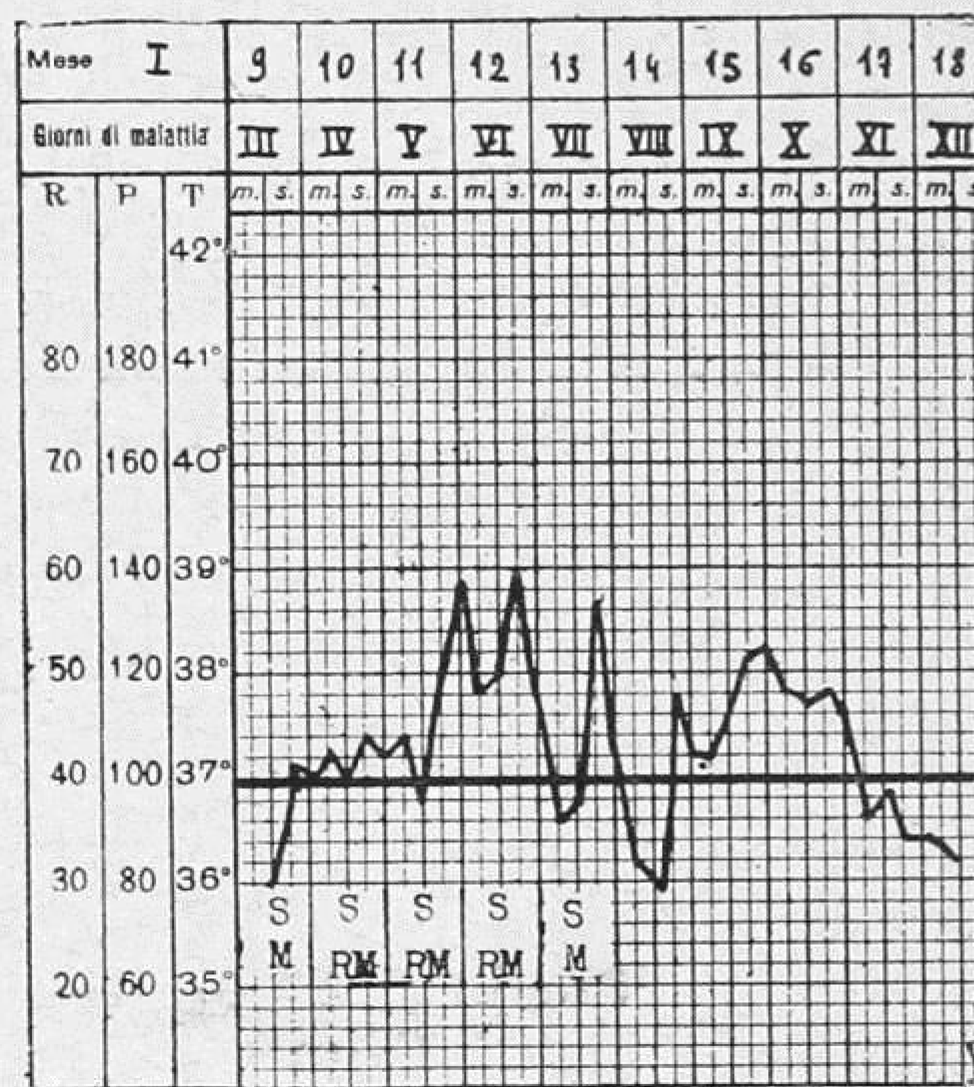
La madre ha avuto 10 gravidanze, di queste, le tre ultime furono abortive. Dei 7 nati 3 sono morti in tenera età. Gli altri 4 sono viventi.

Il p. ha sofferto di morbillo a tre anni.

Il 7 genn. 1937 il p. avvertiva un forte senso di rigidità dolorosa alla nuca che gli impediva di muovere liberamente la testa. Il giorno seguente la rigidità del collo s'accentuava estendendosi al dorso ed agli arti superiori accompagnata da modico dolore. In terza giornata riuscendogli difficile l'apertura della bocca ricorreva alla nostra osservazione. Trattasi di un individuo di costituzione regolare, in decubito supino, in atteggia-

mento di lordosi con iperestensione del collo; la cute presenta numerose escoriazioni in corrispondenza delle mani e dei piedi, inoltre alla pianta del piede D. è ben visibile una piccola ferita da punta da chiodo.

Facies sofferente, riso sardonico, trisma. Gli arti sup. ed inf. sono estesi in contrattura. Tutte le masse muscolari sono in stato di ipertono, tranne i retti addominali. In cinque giorni di sieroterapia, riceve nel primo e quinto giorno di cura, iniezioni intramuscolari di siero antitetanico; negli altri giorni, riceve due iniezioni biquotidiane, una endorachidea ed una intramuscolare. Nel rachide si inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile di siero dai 10 cc. ai 20 cc.



Grafica 9.

L'11 genn. è quindi il giorno che segue alla prima iniezione endorachidea di siero. Il liquor è limpido, l'esame del sedimento centrifugato dà polinucleati, rari linfociti, qualche cellula endoteliale. Albumina 0,25 %; Glicorachia 0,50 %; Takata-Ara leggera reazione meningea; Pandy, Nonne: negative; elevazione termica da 36°,7 a 38°,9.

Il 12 genn. giorno seguente ad una iniezione endorachidea, il liquor è limpido; l'esame del sedimento rivela polinucleosi assoluta.

Albumina 0,48 %; Glicorachia 0,55 %; Pandy positiva; Nonne legg. opalescenza.

Il 13 genn. 1937 l'esame del sedimento centrifugato del liquor dà sempre una prevalenza dei polinucleati.

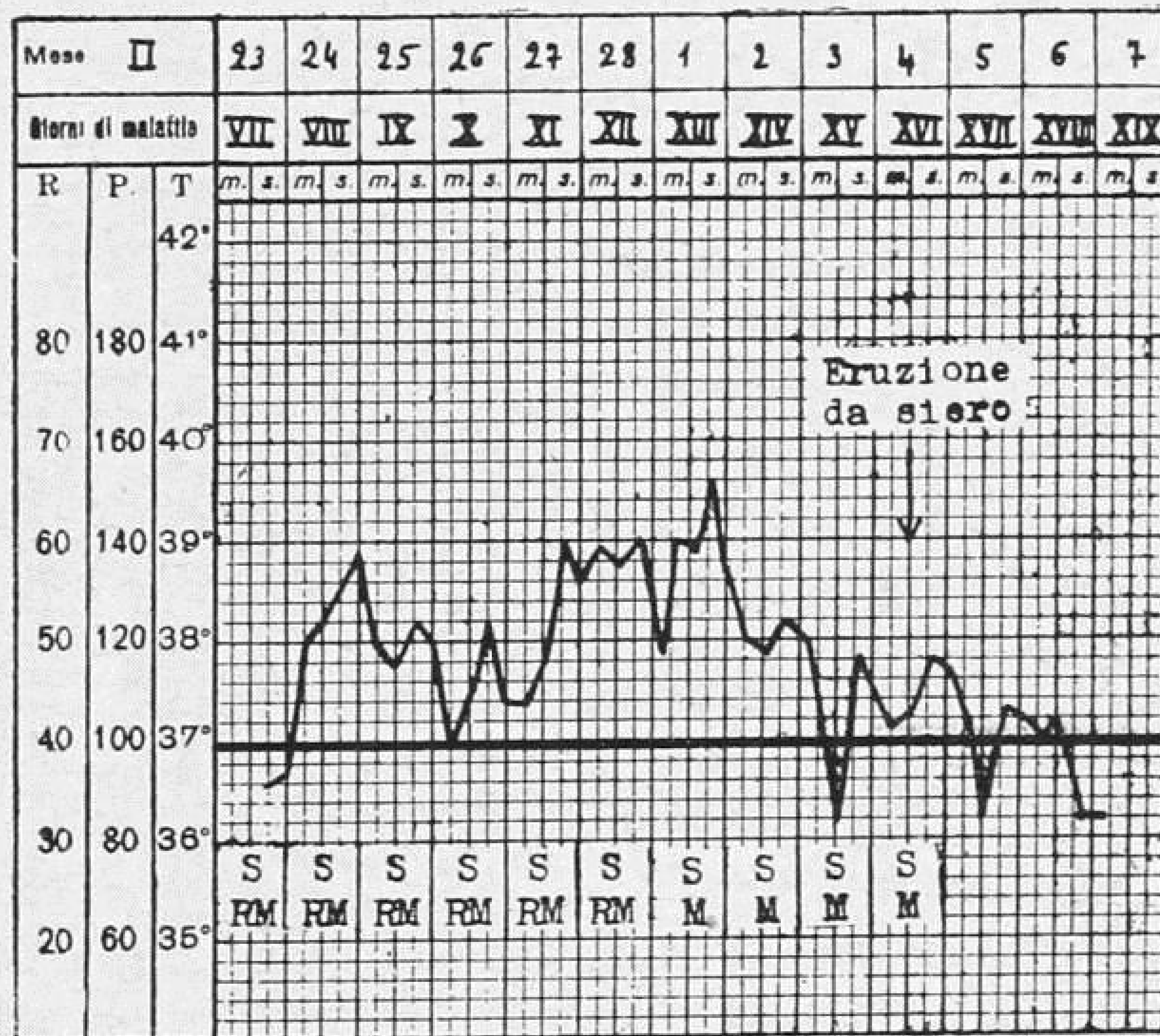
P. Maria, a. 9. 23-II-36 (v. grafica 10).

Gentilizio negativo, a 4 anni rosalia.

Il 17 febbriaio 1937 la madre notava che la bambina non poteva aprire la bocca, che fletteva con difficoltà il collo, che deglutiva male ed aveva l'addome teso.

La madre informa che la p. dal 17 ha avuto sempre modica febbre oscillante tra il 37° ed il 37°,5.

Si tratta di una bambina in condizioni generali gravi; facies tetanica; riso sardonico;



Grafica 10.

trisma accentuato; rigidità nucale, la bocca può essere aperta pochissimo. In corrispondenza della mucosa gengivale del primo molare sup. S. si nota una piccola ulcerazione. Le pareti addominali sono tese, presenta rigidità agli arti sup. ed inf.

La p. in 10 giorni di sieroterapia riceve nei primi sei giorni, iniezioni endorachidee ed intramuscolari di siero antitetanico; nei quattro giorni successivi, riceve solo iniezioni intramuscolari di siero.

Nel rachide si inietta, per ogni iniezione, una quantità variabile dai 10 ai 20 cc.

Il 24 febbraio; giorno che segue alla prima iniezione endorachidea, il liquor è limpido, l'esame del sedimento dà una polinucleosi assoluta, rari linfociti, rare cellule endoteliali ed istioidi. La temperatura da 36°,6 è salita a 38°,9.

Il 25 febbraio liquor limpido.

Il quadro istologico è identico al precedente.

Il 26 febbraio, quarto giorno di cura, il liquor è limpido, gli elementi cellulari sono in diminuzione, però i linfociti vanno facendosi più numerosi in confronto ai polinucleati.

Il 27 febbraio quarto giorno di cura, il liquor è quasi limpido; l'esame del sedimento dimostra ancora la progressiva diminuzione dei polinucleati.

Il 28 febbraio sesto giorno di cura, il liquor è torbido; nella provetta sedimenta un deposito che microscopicamente risulta costituito da numerosissimi polinucleati.

Esame chimico: Albumina 0,48 %; Glicorachia 0,50 %; Takata-Ara reaz. meningea; Pandy, Nonne positive.

R. del mastice e del benzoino di cura la p. ha carattere meningitico.

Il 4 marzo decimo giorno di cura, la p. ha presentato eruzione da siero.

Meningitici meningococcici.

S. Luigi, a. 2. Roma, 11-VII-36 (v. grafica 11).

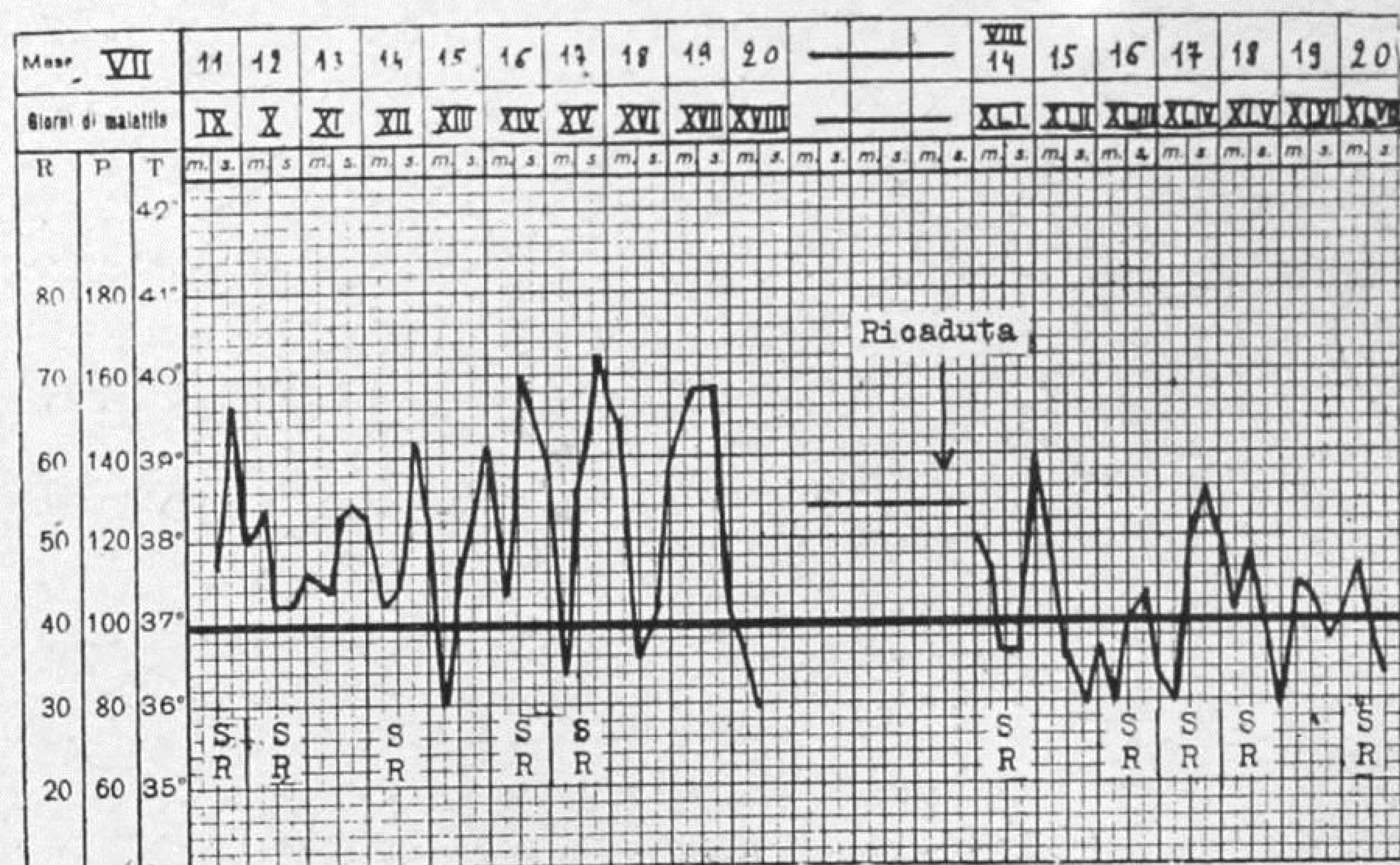
Gentilizio negativo.

Il p. ha sofferto di bronchite a 10 mesi.

Il 3-VII-36 il p. fu colpito da febbre a 40° che in seguito oscillò tra i 39° e i 40°, fino al giorno 11-VII in cui veniva accolto nella nostra clinica.

Inoltre il piccolo paziente s'è sempre lamentato di intensa cefalea.

Si tratta di un bambino in condizioni generali discreta di costituzione regolare.



Grafica 11.

Nulla a carico degli apparati: digerente, respiratorio, circolatorio. Il p. presenta rigidità nucale; l'esame microscopico del sedimento del liquor centrifugato dimostra la presenza di gran numero di polinucleati e numerose forme diplococciche gram-negative.

In sette giorni, il p. ricevette 5 iniezioni endorachidee di siero non superiori ai 20 cc. l'una; le ultime sono seguite da cospicue elevazioni termiche. Il liquor successivamente diviene sempre più limpido, anche sotto l'influenza di una vaccino-terapia intensiva, a forti dosi, a giorni alterni, fino a divenire perfettamente limpido. Dopo 30 giorni di cura, in XII giornata, si ha una ricaduta della meningite, con febbre, sintomi meningei più vivaci, liquor torbido con presenza di meningococchi.

Una iniezione di siero endorachidea, in XLI giornata, accompagnata da iniezione intramuscolare, scatena una eruzione da siero senza apprezzabile peggioramento delle

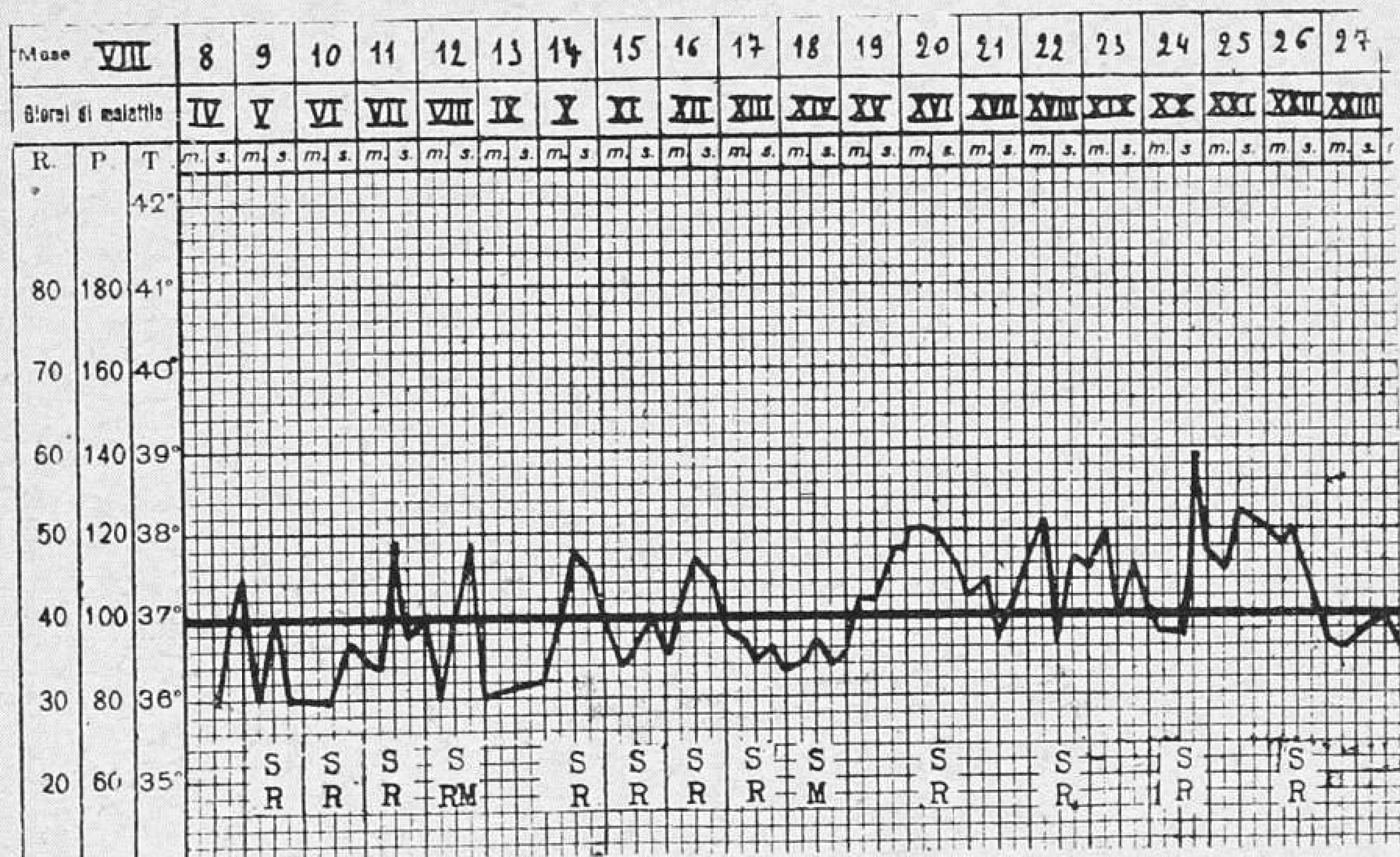
condizioni generali e dei sintomi meningei. Talchè nei giorni successivi è possibile somministrare altre 4 iniezioni di siero senza alcun fenomeno che le controindichi. A questo punto l'osservazione è interrotta perchè i parenti ritirano l'ammalato.

D. Edda, di 8 mesi. Roma, 8-VIII-36 (v. grafica 12).

Gentilizio negativo. La madre della p. il 5-VIII-36 notava nella bimba un'agitazione insolita, movimenti incoordinati delle mani, ed in breve, strabismo divergente dell'occhio destro, movimenti continui oscillanti della testa in senso laterale.

Il 6-VIII la p. presentò una modica rigidità della nuca, e comparvero vomiti ripetuti.

Si tratta di una lattante in condizioni generali gravi; decombe in eccentuato opistotono; la fontanella è ipertesa. Kernig presente. Riflessi tendinei-periostei presenti e vivaci. Nulla di patologico a carico di altri organi ed apparati.



GRAFICA 12.

L'esame del sedimento del liquor centrifugato dimostra numerosi polinucleati, rari linfociti, cellule istioidi e numerosi meningococchi.

La p. in un periodo di 19 giorni, ricevette 13 iniezioni endorachidee di 20 cc. di siero ciascuna ed una intramuscolare (prima ogni giorno, poi a giorni alterni).

Non ha mai presentato segni di malattia da siero, e dato anche il persistente atteggiamento di rigidità meningea, non è stato mai potuto rilevare alcun segno di reazione da mettersi in rapporto con la siero-terapia.

La bimba guarisce.

C. Luigi, di 17 mesi. Roma, 23-VIII-36 (v. grafica 13).

Gentilizio negativo. Il p. il 19-VIII in pieno benessere è stato colpito da vomito improvviso ostinato.

Il 30-VIII ha avuto febbre a 39°,5, convulsioni generalizzate e successivamente è comparso strabismo convergente dell'occhio D. e rigidità del collo.

Si tratta di un bambino in condizioni generali gravi.

Il p. presenta rigidità nucale, Kernig presente, strabismo convergente dell'occhio D., sensorio obnubilato. Nulla di patologico a carico degli altri apparati ed organi. L'esame microscopico del sedimento spontaneo del liquor dà numerosi polinucleati, rari linfociti e numerosi meningococchi extra- ed intracellulari.

Il p. ha ricevuto quattro iniezioni di siero endo-rachidee, ciascuna di 20 cc., e tre nella cisterna magna; il liquor si è mantenuto sempre torbido e ricco di germi. Le condizioni generali si sono progressivamente aggravate. Sono comparsi segni di blocco della cavità rachidea, assenza di segni anafilattici. Il p. muore in compendio.

D. Gino, a 16. Roma, 6-I-37 (v. grafica 14).

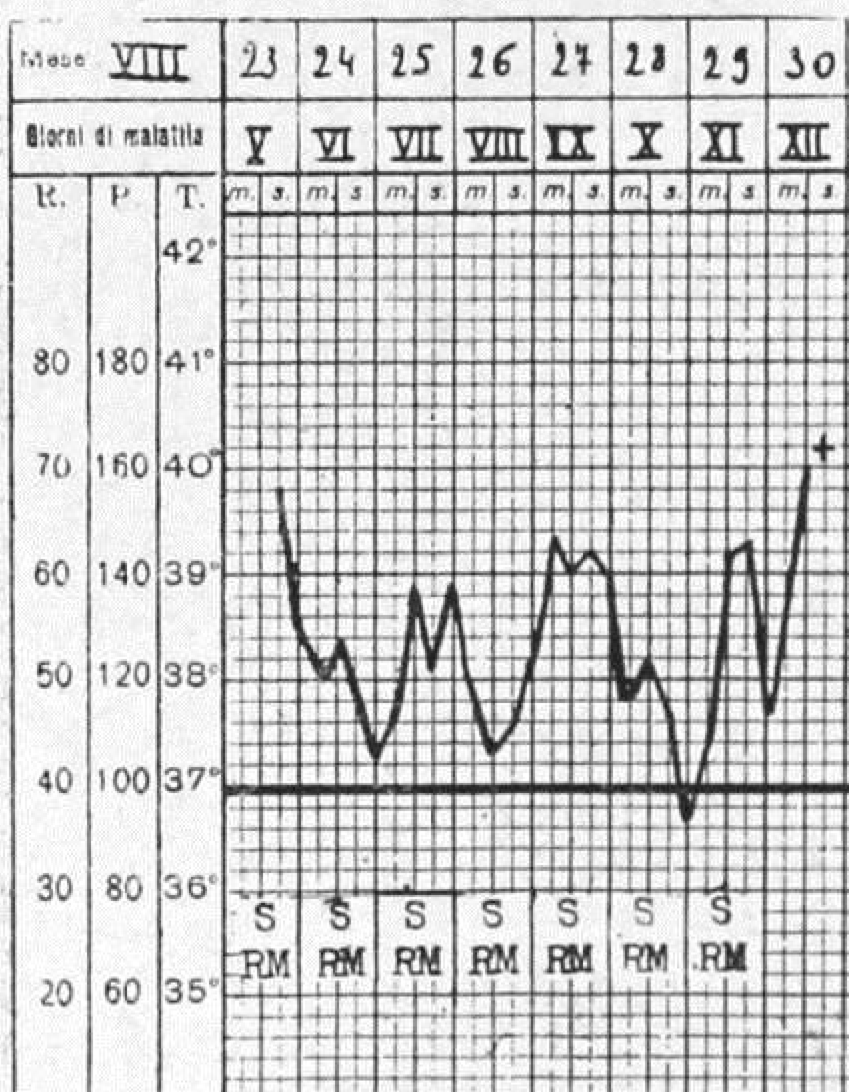
Gentilizio negativo. Il p. a 4 anni ha subito un investimento tramviario, è stato operato di mastoidite bilaterale.

Il 5 gennaio il p. in pieno benessere, avvertiva forte cefalea accompagnata da febbre elevata; quindi ha vomitato ripetutamente.

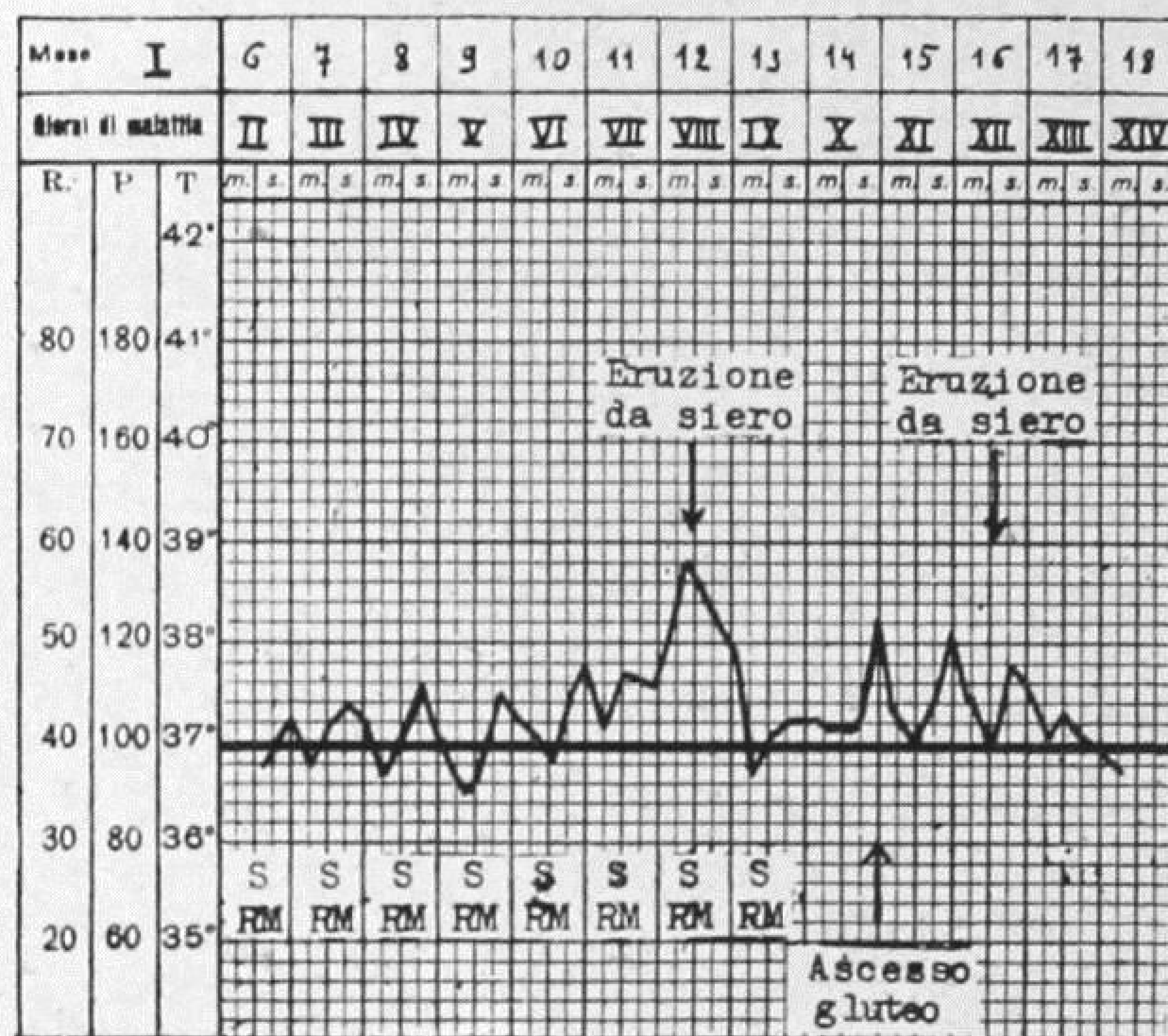
Si tratta di un giovane in condizioni generali gravi. Il sensorio è obnubilato; presenta accentuata rigidità nucale, la craniopercussione è dolente; Kernig e Brudzinski presenti.

Nulla di patologico a carico degli altri organi ed apparati.

L'esame batterioscopico del sedimento del liquor dà numerosi meningococchi, extra- e intracellulari.



Grafica 13.



Grafica 14.

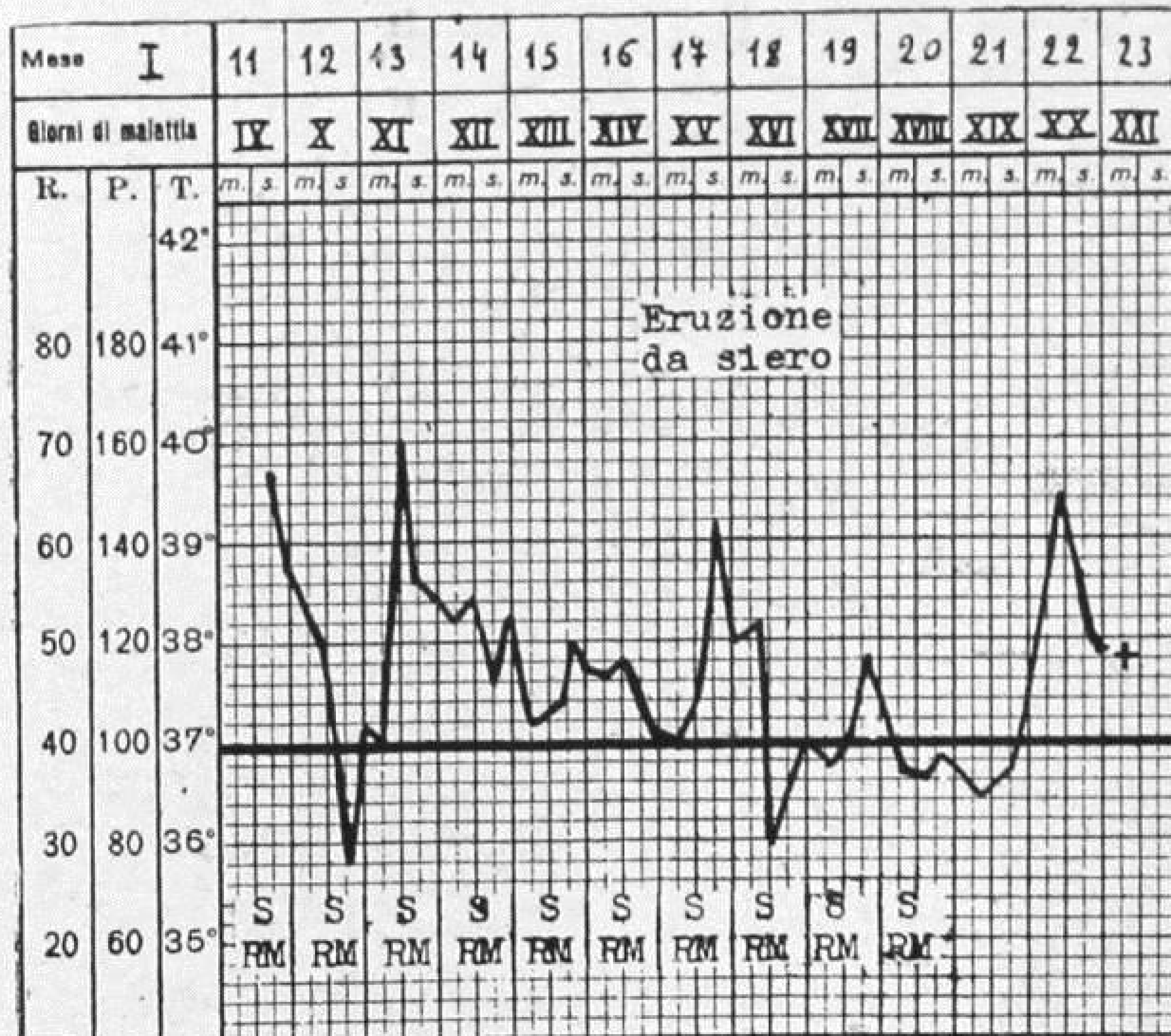
Il p. riceve sette iniezioni endorachidee di 20 cc. l'una ed altrettante intramuscolari di siero.

In VI giornata presenta elevazione termica, alla quale segue un'eruzione da siero.

In X ed XI giornata, il p. dopo breve elevazione termica, ha una seconda eruzione, senza notevole accentuazione dei fenomeni meningei.

G. Michelina, a. 16. Roma, 11-I-37 (v. grafica 15).

Gentilizio negativo. La p. a due anni ha sofferto di morbillo, a quattro anni parotite, a cinque anni pertosse.



Grafica 15.

Il 3-I-37, la bimba in pieno benessere fu colpita da febbre che raggiunse i 40°, non accompagnata da altri fenomeni.

Tale febbre durò due giorni, quindi rimise, e l'inferma sembrò guarita, senonchè il 5-I ebbe un nuovo accesso febbrile che durò poche ore e che si ripetè dopo due giorni. Da tale giorno la p. è rimasta apirettica, ma in condizioni generali molto depresse.

Il giorno 10-I insorse nuovamente febbre che si accompagnò a forte cefalea, intensa rachialgia, e vomito infrenabile.

Si tratta di una bimba in condizioni generali gravi Il capo è fortemente iperteso. Kernig e Brudzinscki e Lasègue presenti. Nulla di patologico a carico degli altri apparati ed organi.

L'esame del sedimento del liquor dà abbondantissimi polinucleati, assenza di germi.

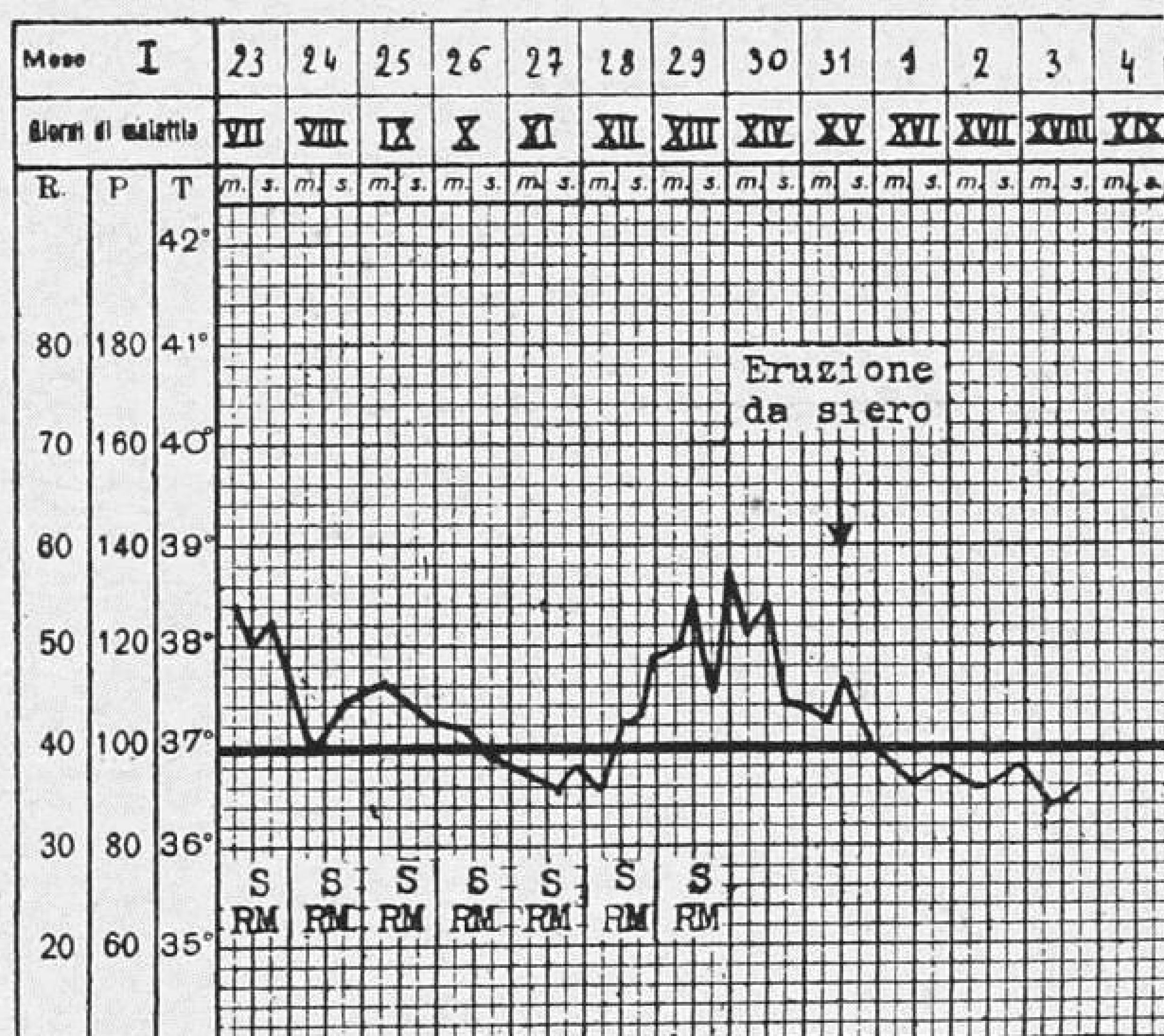
La p. riceve dieci iniezioni endorachidee ed intramuscolari di siero, quotidiane. Nel rachide s'iniettano per ogni iniezione 20 cc.

In VII giornata, la p. ha una elevazione termica ed un'eruzione urticarioide, senza segni generali, e senza aumento dei segni meningei.

La p. muore in convulsioni alla XII giornata, dopo una elevazione termica alta, a 48 h. di distanza dall'ultima iniezione.

C. Antonio, a. 17. Roma, 22-I-37 (v. grafica 16).

Gentilizio negativo. Nessun precedente morboso. Il 17-I-37 il p. avvertiva sensazione di malessere generale, che il giorno seguente si accentuò talmente da condurlo a letto; inoltre insorgeva vomito a digiuno. Frattanto la temperatura raggiunse i 39° ed il p.



GRAFICA 16.

avvertiva una forte dolenzia al collo ed al dorso, impaccio dei movimenti, rigidità del collo con iperestensione del capo e rigidità del tronco.

Si tratta di un giovane in condizioni generali mediocri, di costituzione regolare, presenta iperestensione e rigidità del collo e del tronco. Cranio-percussione dolente, come dolente è la pressione lungo il rachide, Kernig e Brudzinski presenti. Nulla di patologico a carico degli altri organi ed apparati. L'esame batterioscopico del sedimento del liquor dà numerosi diplococchi gram-negativi extra- ed intracellulari.

Il p. riceve sette iniezioni di siero endorachidee di 20 cc. ed altrettante intramuscolari; in VI giornata, presenta elevazione termica dopo l'iniezione di siero; in VII giornata ha elevazione termica ancora più alta dopo una nuova iniezione di siero; sospeso questo, in XIII giornata ha eruzione da siero, quindi apiressia, miglioramento progressivo, liquor limpido privo di germi.

E. L., a. 24. Roma, 20-IV-37 (v. grafica 17).

Padre morto a 26 anni. Madre vivente e sana.

Il passato dell'infermo è negativo.

L'attuale malattia ebbe inizio il 15-IV-37, con malessere, modica cefalea, febbre a 39°; dopo tre giorni la cefalea aumentò di intensità e contemporaneamente comparvero forti dolori alla nuca e lungo il rachide. Inoltre insorgeva profondo ottundimento del sensorio.

Si tratta di un individuo in condizioni generali gravi, con sensorio depresso, decubito supino obbligato con iperestensione del collo e del tronco.

Nulla di patologico a carico degli organi toracici ed addominali. Cranio-percussione dolente, rigidità notevole del collo e del tronco. Kernig e Brudzinski presenti. La P. L. dà esito a liquor a forte pressione, torbido. L'esame batterioscopico del sedimento spontaneo dimostra numerosi meningococchi, intra- ed extracellulari.

Il p. riceve per otto giorni consecutivi iniezioni di siero antimeningococcico per via endorachidea (25 cc.) ed altrettanti per via intramuscolare.

Grafica 17.

L'1-V-37 a quattro giorni di distanza dall'ultima iniezione endorachidea — essendo nuovamente ricomparsi numerosi meningococchi nel liquor — gli viene nuovamente praticata una iniezione endorachidea (25 cc.) ed una iniezione intramuscolare di siero. Ad esse non seguirono affatto fenomeni d'anafilassi.

Inoltre il p. per tutta la durata della sua degenza non ha mai presentato eruzione da siero.

Esaminando criticamente le nostre tre serie di casi Poliomielitici, Tetanici, Meningitici C. S. si rivela immediatamente come essi abbiano risposto nella totalità, meno un caso, all'iniezione di siero nel rachide.

Però il caso che non ha reagito affatto, nè clinicamente, nè come reazione istologica del liquor, è stato il caso di una bambina alla quale vennero praticate non iniezioni di siero di cavallo, ma bensì di siero umano di convalescente. Tutti i pazienti (in numero di 10) affetti da malattia nella quale o completamente manca una reazione citologica del liquor — i tetanici — oppure esiste una modesta reazione citologica di tipo linfocitario con eventualmente scarsissimi polinucleari — i polimielitici — hanno dato all'iniezione del siero una costante reazione del liquor; nel senso che, come emerge dai nostri protocolli, entro le 24 h. seguenti all'introduzione del siero, comparivano nel liquor numerosissimi polinucleari neutrofili a volte in quantità fortissima, a volte in minor numero con o senza una reazione citologica istioide.

Tale reazione citologica malgrado le successive, ripetute, quotidiane iniezioni di siero per un periodo che è stato in alcuni casi anche di sei giorni consecutivi, mostrava un concorde tipico comportamento: una diminuzione cioè dei polinucleati stessi, mano mano che si esaminava il liquor dei giorni successivi benchè 24 ore prima fosse stata praticata l'iniezione di siero.

In altri termini la reazione citologica era massima dopo la prima inie-

zione e sfumava lentamente in un ritorno al normale, solito quadro linfocitario durante e malgrado successive iniezioni di siero.

Il comportamento delle reazioni chimiche e colloidali non è molto caratteristico.

La Nonne costantemente è negativa in prima giornata (meno in un caso); nei giorni seguenti essa diventa raramente positiva. La Pandy ha un comportamento presochè analogo; l'albumina non è aumentata o è di poco superiore alla norma; la Takata-Ara è per lo più negativa in prima giornata, ma qualche volta dimostra una lieve reazione meningea; la glicorachia è sempre nei limiti normali.

In tre casi le reazioni del mastice e del benzoino davano una curva di tipo meningitico.

Circa la comparsa di una sindrome meningea clinica dobbiamo fare una netta pregiudiziale ed è questa: nei poliomielitici che abbiamo osservato, era presente pressochè in tutti una certa rigidità nucale ed era presente un sintomo di Kernig più o meno accentuato come espressione della malattia in atto. (Dobbiamo anzi notare che nei casi osservati quest'anno questa reazione meningea era particolarmente costante ed accentuata).

Quindi, per la valutazione della sindrome meningea clinica dopo l'iniezione di siero non potevamo che contare sui segni d'un aumento della sindrome preesistente — dobbiamo dire che questo aumento effettivamente esisteva. Quanto ai tetanici, l'atteggiamento di rigidità, le crisi di contrattura mascheravano notevolmente la comparsa della sindrome meningea in quanto difficile era sceverare quanto dell'opistotono spettasse alla contrattura tetanica e quanto alla sindrome meningea.

Purtuttavia possiamo affermare con tutta sicurezza che anche nei tetanici era possibile sorprendere un atteggiamento di reazione meningea sovrapposto a quello tetanico.

Nel caso dei poliomielitici, trattandosi di bambini irrequieti e piangenti è stato difficile poter avere una netta sensazione dell'esistenza di un dolore al momento d'introduzione del siero nel rachide e nelle ore immediatamente successive; nel mentre che nei tetanici la introduzione del siero era accompagnata spesso da marcate manifestazioni di vivo dolore lungo il rachide. Ciò per vasta esperienza di un'abbondante casistica che per brevità non abbiamo riportato nel presente lavoro.

Un'altra osservazione dobbiamo fare a proposito della reazione citologica ed è la seguente: il liquor dei tetanici dopo la prima iniezione di siero era incomparabilmente più torbido e straordinariamente più ricco di polinucleati di quello che non fosse il liquor dei poliomielitici.

Nei meningitici C. S. è impossibile valutare con i comuni mezzi quanto della polinucleosi del liquor spetti al processo meningitico e quanto alla reazione all'introduzione del siero. Che questa reazione esista, è assolutamente certo, in quanto i meningitici C. S. che al primo esame presentavano un liquor lievemente torbido, il giorno seguente all'iniezione del siero questo appariva assai più torbido e microscopicamente i polinucleati erano molto aumentati.

Data la presenza d'una meningite in atto, era perfettamente inutile andare a ricercare il comportamento della albumina, delle globuline, delle reazioni colloidali dopo le iniezioni di siero in un liquor già precedentemente purulento.

Dalla somma di queste considerazioni ci appare assolutamente sicura e costante una reazione meningea clinico-citologica più che cito-chimica all'introduzione di un siero eterologo nello speco rachidiano. Questa reazione come abbiamo messo in evidenza nella letteratura, è acquisizione non nuova, ma ci piace porre in evidenza un dato non rilevato sino ad oggi e che ha una grandissima importanza diagnostica e biologica: la sindrome meningea clinica, la sindrome citologica del liquor — polinucleosi assoluta — potrebbero dare a queste reazioni meningee, alla introduzione del siero, un netto carattere flogistico che a nostro vedere non hanno: infatti contrariamente a quello che è la regola assoluta di ogni meningite acuta, la glicorachia permane normale.

In margine a questa osservazione originale, dobbiamo fare anche rilevare che, come d'altra parte è stato già visto da altri AA., i polinucleati che compaiono dopo l'introduzione di un siero in un rachide non infiammato, sono ben conservati e dimostrano i loro caratteri istologici, generali, tintoriali, nucleari in maniera perfetta, in altri termini hanno caratteri ben diversi dai corpuscoli di pus.

Considerati secondo la formula di Arneth appartengono tutti alla IV e V classe.

Insieme ai polimorfonucleati neutrofili abbiamo osservato anche numerose cellule di carattere istiocitario più numerose verso lo sfumare della sindrome citologica che all'inizio.

In verità, colpisce il fatto che la reazione meningea da siero sia molto più intensa nei tetanici, nei meningitici C. S. piuttosto che nei poliomielitici.

A questo proposito, ci sembra che possano entrare in discussione due ipotesi. Il rachide nella malattia di Heine-Medin per ragioni non note, ma supponibili in relazione con la malattia stessa, può avere una reattività minore.

È noto infatti ad es. che nella meningite tubercolare (Hutinel) le iniezioni endorachidee di siero non provocano la solita reazione citologica come nei normali o nei malati per altra malattia.

Oppure la reazione clinica-citologica sarebbe variabile a seconda della qualità del liquido introdotto. Non tutti i sieri terapeutici sono uguali, alcuni sono preparati e vengono iniettati allo stato puro, altri allo stato di siero concentrato, a molti è aggiunta una sostanza disinfettante e certamente irritante, fenolo o tricresolo.

Orbene, il siero Petit iniettato nei poliomielitici che appunto danno la minore reazione, è siero puro senza aggiunta di altre sostanze.

Noi incliniamo per questa seconda ipotesi anche perchè abbiamo avuto occasione di notare le maggiori reazioni clinico-citologiche all'iniezione di sieri preparati con l'aggiunta di tricresolo che è il più irritante di tutti i disinfettanti.

Dopo queste considerazioni ci piace ritornare al punto che è stato di partenza per il presente lavoro, cioè il pericolo rappresentato dalle reazioni tardive della meninge dopo le prime iniezioni di siero e specialmente dopo le reiniezioni di siero.

Ci riferiamo a tutta la precedente rivista della letteratura dalla quale emerge il timore di tanti studiosi di fronte alle iniezioni di siero dei meningitici C. S.

Se dobbiamo far parlare la nostra esperienza, dobbiamo ben dire che la reazione meningea alla prima iniezione di siero è praticamente innocua, le successive reiniezioni provocano una reazione sempre minore sino a non provocarla affatto. Solo in due casi verso il II giorno di cura, per M. I., e verso il VII giorno di cura per P. M. era ricomparso un aumento di polinucleati.

È da notare che gli ammalati contemporaneamente alle iniezioni endorachidee ricevevano anche iniezioni di siero per via ipodermica.

Orbene dopo 6-7 giorni in molti di essi si è avuto lo scoppio d'una tipica malattia da siero con febbre ed eruzione orticarioide senza che a carico delle meningi comparisse alcuna sintomatologia sia clinica che cito-chimica. Le meningi si sono mantenute costantemente estranee ad ogni reazione così che possiamo affermare di non aver mai avuto l'occasione di osservare una sindrome caratteristica di anafilassi meningea. Mai ci è stato dato di osservare un liquor con polinucleati durante una sindrome anafilattica anche vivace.

Ciò vale per le nostre osservazioni: sui poliomielitici e sui tetanici. Nei meningitici nei quali la sieroterapia è stata protratta e regolata a seconda della gravità del caso e della persistenza dei meningococchi, a prescindere da quelle modeste reazioni dolorifiche alle quali abbiamo più sopra accennato, non abbiamo mai osservato reazioni anafilattiche.

Nel caso Scozzoni che sei giorni dopo l'ultima iniezione di siero aveva avuto una malattia da siero comune, a seguito d'una ripresa del processo, in 40ª giornata, ebbe nuove iniezioni di siero, tanto nel rachide che per via ipodermica; orbene, si ebbe una seconda malattia da siero senza segni d'anafilassi meningea.

Nel caso Ercolani di comportamento clinico analogo, non si verificò non solo nessun sintomo di anafilassi meningea ma nemmeno la più comune malattia da siero.

Con ciò noi ci guardiamo bene dal negare l'esistenza d'una anafilassi meningea, ma riteniamo che il suo valore sia molto minore di quello che che si è fatto credere e sia contemporaneamente molto più raro. Ciò specialmente non solo sulla base dei casi riportati in questo lavoro ma anche sulla base di una esperienza di molti anni di clinica delle malattie infettive.

Attraverso la letteratura si nota come delle distinzioni tra le varie reazioni sieno state abbozzate da molti AA. particolarmente da Netter e Debré.

Noi, attraverso i casi della letteratura ed i nostri, crediamo di poter proporre una classificazione definitiva completa delle reazioni meningee da siero, classificazione che si basa sull'epoca d'insorgenza dei fenomeni e sulla loro presunta patogenesi:

Classificazione.

A) Reazioni { cliniche e del liquor / del liquor } (entro le 24 h. dalla prima iniezione di siero)

B) *Reazioni di natura anafilattica generale* (che compaiono tardivamente, aventi i caratteri delle comuni reazioni da siero):

a) febbre siero-tossica;
b) malattia da siero semplice;
c) malattia da siero grave.

BII *Anafilassi serica focale meningea*:

a) in individui precedentemente sensibilizzati in epoca lontana con siero;

b) in individui nei quali compare una « sindrome meningea » dopo miglioramento notevole della malattia (meningite) e dopo sospensione della terapia serica;

c) in individui reinoculati con siero nel rachide dopo precedenti iniezioni ed intervallo preparatorio.

Le forme che noi abbiamo osservato appartengono in totalità alla varietà I e solo qualcuno ha presentato sintomi di reazione appartenenti alla categoria C della varietà BII.

I casi nei quali si sarebbe potuto parlare della febbre sierotossica, hanno sempre coinciso con sintomi anafilattici generali (orticaria, ecc.) dovuti a nostro vedere non tanto al siero iniettato nel rachide quanto a quello iniettato per via endomuscolare.

Tutte queste reazioni sono almeno di due diverse patogenesi: quelle che avvengono entro le 24 h. seguenti la prima iniezione — non sono certamente di natura anafilattica nè sono da considerarsi specifiche in quanto ottenibili con l'introduzione delle più diverse sostanze —, nelle altre entrano indubbiamente in gioco fenomeni allergici di grado variabile. Orbene, la nomenclatura di questi fenomeni è a nostro vedere molto impropria, si parla di accidenti siero-tossici, di meningiti seriche, di meningiti anafilattiche, ecc. — noi riteniamo che esse non possono classificarsi tra i meningismi abituali di tante malattie infettive poichè in questi manca la reazione citologica, nè possono chiamarsi meningiti in tutto il significato infiammatorio della parola in quanto manca in esse l'agente etiologico vivente che ne determina la patogenesi e, ciò che più importa, la glicorachia è normale; non è nemmeno il caso di soffermarsi sul termine pseudo-meningiti per le confusioni che genererebbe con le forme funzionali.

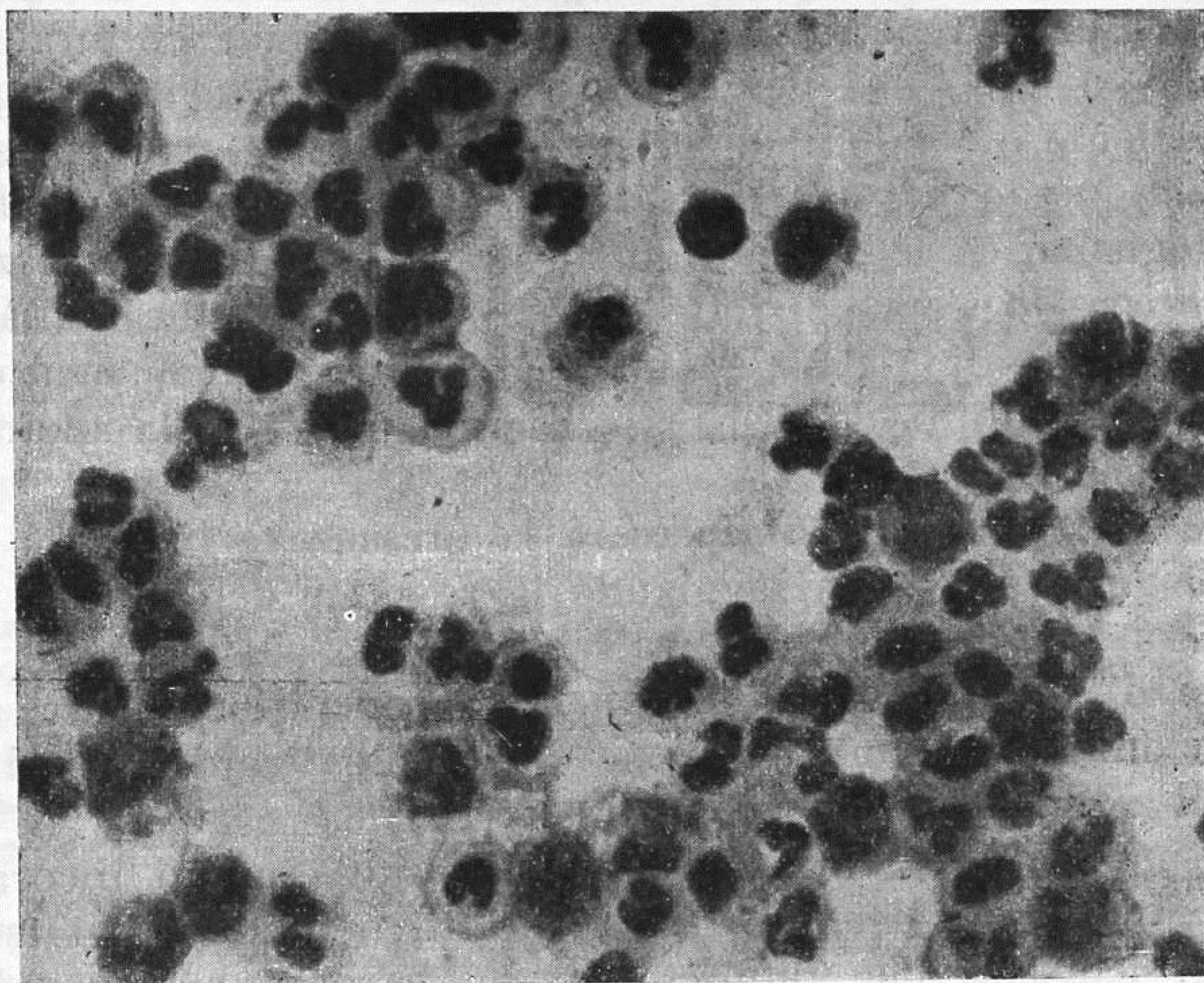
D'altro canto, nel fenomeno puramente anafilattico di alcune di esse manca ogni base infiammatoria e se la patogenesi delle reazioni delle prime 24 h. dopo la prima iniezione è diversa da quella delle reazioni tardive, pur tuttavia ambedue derivano da una comune introduzione di siero nello speco rachidiano.

A noi sembrerebbe opportuno riunire con un termine unico tutte queste forme a punto di partenza comune (iniezione di siero) ed a meccanismo patogenetico diverso siero-tossico, anafilattico, in maniera da dare una denominazione formale ad un ben importante aggrappamento di sindromi e proporremmo il termine di « *meningosi* » con la varietà *meningosi da siero* e *meningosi anafilattiche*.

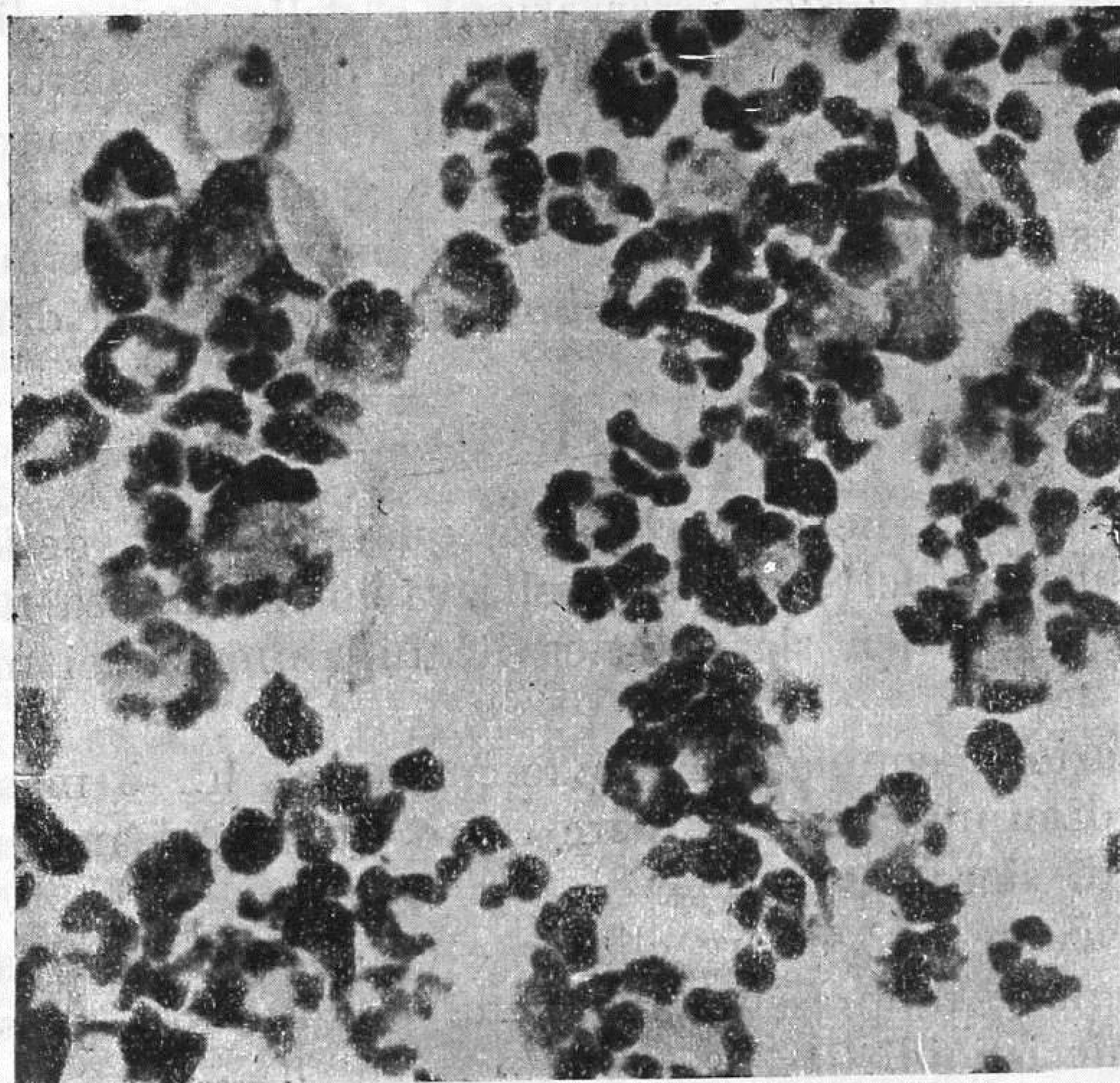
Questo termine che richiama altri termini in uso in patologia dai quali esula completamente il concetto di flogosi, lungi da essere pleonastico, avrebbe il vantaggio di significare in una parola la reazione clinica, soggettiva ed obbiettiva, e la reazione cito-chimica di una meninge all'introduzione d'una sostanza estranea in genere e nel caso nostro all'introduzione del siero.

A questo punto ci piace ricordare come da tutti gli AA. ed anche da noi

è stato osservato che gli elementi cellulari polinucleari che si trovano nel liquor dopo le iniezioni di siero si distinguono dai corpuscoli di pus e che si trovano nelle meningiti vere e proprie, particolarmente per la loro in-



tegrità, e per la buona colorazione che assumono sia il protoplasma che il nucleo: ciò è effettivamente vero, ma quando si tratta di distinguere durante il decorso d'una meningite purulenta C. S. se un improvviso aumento



dei polinucleati coincidente con una riacutizzazione clinica, dipenda dal meningococco, dalla anafilassi o dal siero, questo criterio non ha più valore, in quanto i due tipi d'elementi sono così fra loro mescolati da essere praticamente non differenziabili.

Tutti gli AA. con Cantaguzino alla testa raccomandano la ricerca batterioscopica del meningococco e dicono che la sieroterapia deve essere fiancheggiata e regolata al microscopio. Però è altrettanto vero che molte volte una flogosi meningea meningococcica primitiva o recidivante può dare batterioscopicamente un reperto negativo, mentre l'esame culturale può essere positivo; e dato il fatto che per questa risposta occorre del tempo e nei riguardi del paziente incombe il « periculum in mora », sarebbe estremamente utile avere sottomano un criterio di distinzione fra il polimorfonucleato a significato flogistico ed il polimorfonucleato a significato di reazione serica.

Abbiamo cercato s'era possibile distinguere queste due entità in qualche maniera: lo schema di Arneth è senza valore inquantochè neutrofili da infiammazione e neutrofili da siero appartengono tutti alla quarta e quinta classe.

Abbiamo tentato anche di ricercare la presenza e l'assenza di fermenti nelle due categorie di cellule saggiando la reazione dell'ossidasi col metodo di Schultze con risultati poco probativi.

In un terzo tentativo, pensando che la degenerazione grassa è una delle prime alterazioni dei corpuscoli di pus, abbiamo esaminato col metodo di Cesaris-Demel al Sudan III, le cellule in questione.

Orbene, possiamo affermare di aver ottenuto risultati incoraggianti, se non assoluti, in quanto nei leucociti reperibili nel liquor dei tetanici e dei poliomielitici, leucociti che rappresentavano la pura reazione da siero, le gocciole di grasso sono estremamente rare, nel mentre che nei corpuscoli di pus dei meningitici C. S. esse sono molto più frequenti.

A questa osservazione diamo però il valore di segnalazione preventiva riservandosi ulteriori ricerche.

Come epicrisi delle nostre osservazioni e della nostra discussione dobbiamo insistere sul punto che le reazioni meningee da siero, le *meningosi*, per denominarle con il termine nostro, non debbono fermare la mano del terapista con timori eccessivi; se esse in rare evenienze, specie di natura allergica, possono assumere una vera gravità, nella grandissima maggioranza degli esempi, esse sono di scarso fastidio e certo di nessun danno ai pazienti ben bisognosi di cura.

RIASSUNTO.

1) L'A. pone in rilievo la costanza quasi assoluta delle reazioni meningee all'introduzione del siero, sia nella cavità meningea non infiammata dei poliomielitici e tetanici, sia nella cavità infiammata dei meningitici meningococcici.

2) Tale reazione compare entro le prime 24 h., è massima nella seconda giornata, diminuisce e scompare entro una settimana, malgrado iniezioni successive di siero.

3) Tale reazione può essere clinica e citologica o esclusivamente citologica. La citologia è rappresentata da una polinucleosi quasi assoluta con presenza di cellule istioidi.

Malgrado che la sintomatologia sia d'apparenza meningitica e le reazioni colloidali di tipo meningitico, la glicorachia è normale.

4) La sindrome di anafilassi serica generale non si accompagna mai ad una sindrome di anafilassi focale meningea.

5) L'A. non ha mai osservato nei diciotto casi riferiti ed in molte

diecine di altri di sua esperienza alcuna sindrome di anafilassi meningea vera e propria.

L'A. propone una classificazione delle reazioni meningee da siero e propone inoltre il termine « *meningosi* » per designare le reazioni meningee da siero.

6) Tentativi di distinzione degli elementi cellulari espressione di flogosi e quelli espressione d'una reazione da siero, hanno dato risultati probativi, incoraggianti, sulla base della reazione di Cesaris-Demel, per la dimostrazione delle gocciole sudanofile.

7) Il timore di una reazione meningea da siero di natura siero-tossica o di natura anafilattica non deve essere esagerato, nè deve rappresentare un ostacolo ad una prolungata terapia sopratutto nella meningite meningococcica.

BIBLIOGRAFIA.

ARAOZ-ALFARO e R. IRIBARN. Rivista Clinica Pediatrica, 1914, pag. 42.

BARISON F., TELATIN L. *Studi sulla fisiopatologia del l. c. r. Comportamento della barriera emato-liquorale di fronte alla meningite asettica provocata.* Giornale di Psichiatria e Neuro-patologia, 62, 13, 1934.

BACKER, GRONDAHL N. *Recherches sur les altératione dans le liquide rachidien après rachianesthésie.* Acta Chirurgica Scandinavica, 73, 485, 1934.

BENOIST DE LAGRANDIÈRE et FELIX RAMOND. Presse Médicale, 1936, n. 43, et 1916, n. 47.

BESREDKA. Comp. Rend. Soc. de Biol., 1907, 1909.

ID Bull. d. l'Inst. Pasteur, 1909.

ID. Paris Médical, 4 nov. 1918, p. 507.

BRETONVILLE. Presse Médicale, 1910, n. 58.

BIANCALANA L. *Sulla patogenesi e sul trattamento dei disturbi più comuni che seguono la rachianestesia.* Minerva Medica, 1, 393, 1931.

BOIDIN. Presse Médicale, 1916, n. 47.

CANTAGUZINO. *Comunicazione sulla terapia della meningite.* Procés verbaux des Séances du Comité d. l'Office international d'Hygiene publique, Paris, 1931, p. 127, et 1933, p. 88.

ID. *Sur les résultats obtenus en Roumanie par la sérothérapie antiméningococcique.* Bull. Mensuel d. l'Off. internat. d'Hyg. publique, vol. XXV, n. 7, luglio 1933, p. 1216.

CARROLL R. S., BARR E. S., BARRY R. G. and MATZKE D. *Aseptic meningitis in the treatment of dementia praecox.* The American Journal of Psychiatry, 4, 673, 1925.

CESTAN et PERES. *La méningile par auto-réinjection de liquide céphalo-rachidien.* Le Sud médical et chirurgical, 15 aprile 1937, p. 890, ampiamente riferito in: FORGUE, BASSET. *La rachianésthesie.* Masson et C., éditeurs, Paris, 1930.

CIAMBELLOTTI E. *Sulla rachicentesi e sul liquor dei sifilitici. Ricerche sulla reazione provocata con iniezioni intrarachidee di acqua distillata.* Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia, 74, 142, 1933.

COMBA. *Anafilassi da siero in « Anafilassi ».* Ist. Sier. Milanese, 1923.

COTTIN E. et DEMOLE V. *Méningite aseptique consécutive à une injection intra-rachidienne de novocaïne.* Revue Neurologique, 2, 51, 1917.

DARRÉ e HUTINEL. Journal de Médecine, 1910.

DEBRÉ R. Thèse de Paris, 1911.

DEBRÉ et NETTER. *La méningite cérebro-spinale.* Masson, Paris, 1911.

DOPTER. *Précis de Bacteriologie.*

ID. *Meningococcie*, vol. I nel trattato di ROGER-WIDAL-TEISSIER.

ID. Bull. Soc. méd. des Hôpitaux, 1909, pag. 894.

DUBOSC. *Les accidents de la serothérapie antiméningococcique.* Thèse de Paris, 1911.

FERRANDO S. *Rapporti fra struttura dell'organo ed istogenesi del processo infiammatorio (studiati nella infiammazione asettica sperimentale delle sierose, delle articolazioni, delle leptomeningi.* Lo Sperimentale, 88, 770, 1934.

HUTINEL. Presse Médicale, 1910.

JACCHIA L. *Sulle reazioni citologiche del liquor luetico; sopra un nuovo metodo di diagnosi della neuro-lue.* Riv. di Neurologia, 5, 499, 1932.

JEHLE et HOHN. Bull. Soc. Méd. d. Hôp., 28 Maj 1909.
JOB e LEVY. Paris Médical, 1910.
LUZ A. C. *Sur une nouvelle méthode de diagnostic de la syphilis nerveuse.* Comp. rend. Soc. Biol., 109.
LIBERTI. *Il liquor dei tetanici dal punto di vista immunitario.* Policlinico, Sez. Med., A. XIV, 1936.
ID. *Il liquor dei tetanici dal punto di vista chimico.* Ibid., A. XIV, 1936.
LECLERC G. *Les modifications cyto-chimiques du liquide céphalo-rachidien aprés l'anesthésie rachidienne.* Société de Chirurgie, 4 juillet 1928.
MACERA J. M. *Meningite serica.* Presse Médicale, 1925, n. 21.
MARTIN et HUTINEL. Ibid., 1929, n. 27.
MENETRIER et MALLET. *Méningite cérebro-spinale. Accidents d'intoxication bénigne par intolerance ou anaphilaxie.* Bull. Soc. Méd. d. Hôp., 28 Mai 1909.
MONTEMUZZO A. e TELATIN L. *Studio sulla fisiopatologia del liquor. Primi risultati della cura di psicosi e di neuropatie mediante le iniezioni endorachidee di fenolsulfonftaleina e di acqua bidistillata.* Giornale di Psichiatria e Neuropatologia, 61, 347, 1933.
NETTER e DARRÉ. Comp. Rend. d. l. Soc. d. Biol., 29 Mai 1909, pag. 866.
NETTER. Ibid., 1910, 23 juillet, pag. 166.
ID. Rapport de l'Association française de Pediatrie, 1910.
NETTER A. GENDRON. *Modifications dans la composition du liquide céphalo-rachidien à la suite des injections intrarachidiennes de sérum humain.* Comp. rend. Soc. de Biol., n. 69, 409, 1910.
NETTER et GENDRON. *Insignifiance des réactions méningées à la suite des injections intrarachidiennes des sérum chez les sujets atteints de méningite tuberculose.* Ibid., 70, 345, 1911.
NETTER, KECHKLIN e SALANIER. *Réactions méningées consécutives aux injections intrarachidiennes de sérum humain.* Ibid., 78, 651, 1915.
NETTER A. e MOZER M. *Réactions méningées à la suite d'injections intrarachidiennes d'auto-sérum.* Ibid., 82, 111, 1919.
NICOLAU. Archives romaines de Pathologie expérimentale et de microbiologie. Masson, 1928.
ID. *Méthode sérothérapique appliqué au traitement de la méningite cérébrospinale.*
ID. *Meningita cerebrospinala in Romania (contributium etiologie si seroterapeutice).* Bucarest, 1930.
NICOLAU e POPESCU. *Tratamentul seroterapic al meningitei cerebro-spinale epidemica.* Primul Cong. Nation asupra Boalelor contagioase, Crajova, 1934.
PAUTRIER L. M. et SIMON C. *Réaction méningée puriforme aseptique consécutive à une rachistovaïnisation. Intégrité des polinucleares. Zona consécutif. Guérison.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 28-9-1907, pag. 1295, 1301, rec. in: Revue Néurologique, 16, 803, 1908.
RAVAUT P., AUBORG P. *Le liquide céphalo-rachidien aprés la rachicocainisation.* Comp. Rend. d. S. B., 53, 637, 1901.
RIVELA-GRECO A. *Sui fattori determinanti la reazione meningea alla inoculazione endorachidea dei liquidi cerebro-spinali patologici.* Rivista di neurologia, 2, 281, 1929.
RIZZO. *Considerazioni sulle meningiti asettiche sperimentali.* Riv. di Pat. nerv. e ment., 46, 373, 1935.
SICARD. *La méningite sérique.* Journal Méd. Franç., 15 juin. 1911.
SICARD. Presse Médicale, 1910.
SICARD et SALIN. Soc. de Biol., 19 mars 1910.
ID., ID. Soc. Méd. d. Hôp., 28 juillet 1910.
ID., ID. Congrès de Médecine, oct. 1910.
TASSOVATZ BOR. *L'évolution cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites séreuses.* Revue neurol., 1, 987, 1933.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLV Roma, 1° Maggio 1938 - XVI Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: Prof. G. Frugoni.

Cattedra di Idrologia Medica (Prof. M. Messini)

Ricerche sperimentali sull'azione dell'acqua pesante (D_2O) sulla riserva alcalina.[1]

Dott. M. Austoni.

1. — Introduzione.

L'acqua pesante è un composto, recentemente scoperto, del tipo dell'H_2O, in cui però l'H che lo compone è ben diverso, per proprietà fisiche e chimiche, dall'H dell'acqua comune ed è perciò chiamato H pesante o deuterio, ha per simbolo H_2 oppure D ed ha come peso atomico 2. L'acqua pesante viene indicata con la formula $(H_2)_2$ O, ma è anche detta ossido di deuterio (D_2O). La scoperta dell'H pesante e del D_2O è stata resa possibile da mezzi di indagine fisici, come la spettografia di massa di Aston, che aveva già rivelato l'esistenza di numerosi isotopi di varii elementi a peso atomico non intero; perciò essa non è che una conseguenza della conoscenza degli isotopi.

Come è noto, è stato accertato che per alcuni elementi vi sono degli isotopi, cioè corpi semplici che, avendo lo stesso numero atomico ed uguali

(1) Queste esperienze sono state eseguite con acqua pesante che il Consiglio Nazionale delle Ricerche ha offerto alla Cattedra di Idrologia Medica della R. Università di Roma (Direttore: prof. M. Messini).

proprietà chimiche, occupano lo stesso posto nel sistema periodico di Mendelejeff (donde il loro nome); ma essi hanno peso atomico differente e proprietà fisiche, le quali sono legate alla massa atomica, diverse.

Secondo la teoria di Rutherford, l'atomo nella sua più semplice espressione (ad es. quello di H) sarebbe costituito da un nucleo con carica positiva, attorno a cui gira con orbite circolari od elittiche un elettrone caricato negativamente; il sistema è elettricamente neutro. Al nucleo spetta la parte preponderante della massa atomica, mentre la massa degli elettroni è trascurabile. Il numero degli elettroni definisce le proprietà chimiche degli elementi, e si dice numero atomico: ad es. l'atomo avente numero atomico 1 è quello di idrogeno, mentre quello n. 11 è il sodio, ecc. Orbene, l'H pesante sarebbe costituito da un nucleo a massa doppia, (donde il doppio peso atomico e donde il nome di deutone, dato a questo nucleo nei confronti di quello dell'H che è detto protone). Ma attorno a questo nucleo ruota soltanto un solo elettrone, cioè il numero atomico è sempre 1 e le proprietà chimiche dei due isotopi sono uguali. Non così le proprietà fisiche che sono determinate dalla massa e quindi dal peso atomico che è doppio per il deutone. Nella fisica nucleare il deutone è l'aggregato più semplice, come l'atomo d'idrogeno costituisce il più semplice aggregato nella fisica atomica. Ecco quindi come ben diversi siano i due isotopi nella loro intima costituzione; ed opportuno mi sembra l'avviso di dar loro simboli diversi, onde evitare confusione.

Tali scoperte hanno realmente rivoluzionato le conoscenze sulla fisica del nucleo ed hanno costretto a rivederle; si sono aperte inoltre nuove vie allo studio delle proprietà fisiche, farmacologiche e biologiche degli isotopi degli elementi e dei loro composti.

Le loro proprietà sogliono essere diverse; questo avviene sopratutto per il deuterio, il cui peso atomico è addirittura doppio di quello dell'H; un po' meno in altri elementi, come il cloro che esiste in due isotopi a peso atomico 35 e 37 e la differenza tra loro non è che del 5,7 %, o come l'ossigeno che esiste in un miscuglio di isotopi a peso atomcio 16-17 e 18, cioè con differenze del 5,5 % e dell'11 % in più. Tali differenze non mancano infatti di tradursi in un diverso comportamento specie nel campo fisico, ma anche in quello farmacologico e biologico. Nel primo lo studio è da molto progredito, mentre in questi campi lo è assai meno.

Dallo studio sistematico del deuterio, Urey ed i suoi collaboratori giunsero alla conoscenza che esso esiste in natura in parte piccolissima, ma che nell'acqua delle cellule elettrolitiche esiste in quantità relativamente maggiore; che l'acqua, mediante successive elettrolisi, si arricchisce di deuterio e che da esso si può formare acqua pesante. Urey, Brickwedde e Murphy (1) riuscirono a preparare dell'acqua contenente quantità di D_2O sempre più elevate. Vi sono poi altri metodi per ottenere maggiori concentrazioni di acqua pesante; e recentemente la fabbrica Norsk Hydro-elektrisk Kvaelstofaktieselskab di Oslo è riuscita a produrre acqua pesante al titolo del 100 %, a peso specifico 1,1074, della quale mi sono servito per le esperienze di cui riferirò più avanti.

2. — Proprietà biologiche dell'acqua pesante - Sua tossicità.

Le ricerche condotte per chiarire l'attività biologica dell'acqua pesante non sono numerose, specie per gli animali superiori; nè sono del tutto concordanti.

Lewis (2) trovò che dei semi di tabacco posti in soluzioni al 50 % di D_2O germogliano con rapidità inferiore al normale, e crescono da essi delle piante gracili e piccole. L'autore ne deduceva che l'acqua pesante penetrando nei tessuti vegetali si mescola con l'acqua dei colloidi; ma fino ad una certa concentrazione di acqua pesante la germogliazione è ancora possibile.

Burn e Tronstad (3) fecero analoghe ricerche con semi di pisello e stabilirono che la concentrazione critica compatibile con la germogliazione era tra il 40 ed il 50 % di D_2O.

Un'altra serie di ricerche tenderebbe a stabilire invece che sugli organismi vegetali inferiori il D_2O esercita un'azione veramente stimolante o che, per lo meno, questi organismi sono assai resistenti all'azione del D_2O: infatti Barnes (4) ed altri hanno trovato che deboli concentrazioni di D_2O stimolano l'accrescimento di spirogire, muffe, lieviti e batteri. Le muffe sembrano particolarmente resistenti e possono moltiplicarsi anche in una soluzione al 78 % di D_2O. Stafilococchi albi e bacilli del tifo si sviluppano rapidamente anche se il mezzo nutritivo contiene il 94 % di D_2O. Secondo Castellani (5) invece il D_2O ridurrebbe lo sviluppo di alcuni microrganismi, comportandosi in modo analogo alla maggior parte delle sostanze velenose. Pascu (6) osservò invece che soluzioni di zucchero in acqua leggera contenenti il 4 % di lievito, svilupparono 10 volte più CO_2 che non eguali soluzioni in acqua pesante pura. A debole concentrazione di D_2O lo sviluppo di CO_2 era eguale.

Washburn e Smith (7) misero in un vaso della capicità di 30 litri successivamente germogli di piselli, piantine di mais e radici di salice piangente; dopo diversi mesi, l'acqua, che si era ridotta a pochi cc. aveva la stessa densità come all'inizio dell'esperimento. Perciò, negli organismi vegetali, il D_2O penetrerebbe nella stessa proporzione nella quale si trova nell'acqua comune.

Erlenmeyer e Gärtner (8), elettrizzando l'acqua ottenuta dal latte di vacca, ottenevano lo stesso peso specifico dell'acqua ingerita (acqua naturale contenente una certa quantità di acqua pesante); il che dimostra che nella formazione del latte l'organismo non forma nè scinde acqua pesante.

Per gli animali inferiori, ci sono ricerche di Lewis (9) su vermi e di Taylor, Schwingle, Eyering e Frost (10) su protozoi, girini di rana e piccoli pesci, che dimostrerebbero, per concentrazioni sufficientemente alte e per durate di azione sufficientemente lunghe, un'azione letale del D_2O.

Concentrazioni del 36-40 % sono sufficienti per uccidere detti animali inferiori nello spazio da una a 48 ore.

Anche per quanto riguarda gli animali superiori venne recentemente osservata un'azione tossica del D_2O. Hansen e Rustung (11) su topi, conigli, ratti e cavie determinarono con somministrazioni per varie vie, quadri di avvelenamento acuto e subacuto. I sintomi dell'avvelenamento acuto si iniziano con una azione sedativa generale e con una debolezza progressiva; si ha poi catatonia, stupore, rari accessi di convulsioni, profonda atonia e infine coma e morte in pochi giorni.

L'avvelenamento subacuto presenta un quadro che si sviluppa lentamente nello spazio di 2-3 settimane durante le quali i sintomi preponderanti sono l'apatia, la sonnolenza, l'anoressia ed il calo di peso, e che in ultimo si fa assai simile a quello acuto. Si notano anche ulcerazioni corneali e congiuntivali.

In una tabella riferisco le dosi tossiche che sono state indicate da questi Autori.

ANIMALE	Dose pro	Iniezione subcutanea	Iniezione endovenosa	Per os
Topo	animale	1,2 gr.		
Topo	Kg.	50 gr.		
Ratto	Kg.	20 gr.		
Coniglio	Kg.		5 gr.	
Cavia	Kg.			1,4 gr.
Uomo adulto . . .	Kg.			10 gr.

La dose minima letale venne determinata per i topi per via sottocutanea nella misura di cc. 16 (uguale gr. 17,6) pro animale.

Anche Lewis (loc. citato), facendo bere ad un topo in tre ore gr. 0,52 di D_2O all'86 % e 0,26 gr. al 71 % (in tutto gr. 0,60 di D_2O pura), osservò sintomi di leggero avvelenamento. Da queste dosi si potrebbe risalire alle dosi necessarie per dare sintomi di avvelenamento all'uomo; queste sarebbero molto alte e ciò dimostra che l'organismo sopporta dosi notevoli di D_2O e che la sua tossicità non è molto alta.

Circa l'azione biologica del D_2O somministrato ad uomini ed animali superiori vi sono queste ricerche:

Hevesy e Hofer (17) fecero bere ad un uomo due litri di acqua con 0,46 % di D_2O e determinarono il contenuto in acqua pesante delle urine e delle feci. Essi trovarono che una piccola parte (0,10 %) veniva eliminata dopo 26 ore con le urine, la metà dopo 9-10 giorni e solo dopo 14 giorni avveniva la eliminazione completa. Nelle feci la eliminazione era un po' più alta e ciò dimostrerebbe che nell'intestino il D_2O non verrebbe particolarmente diluito prima di essere assorbito. Anche l'acqua del sudore e della saliva conteneva D_2O.

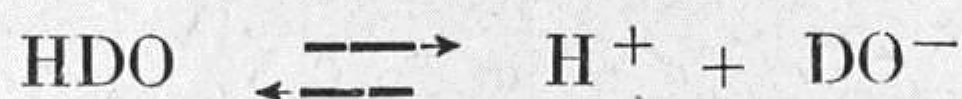
Hansen e Rustung (loc. citato) dimostrarono che l'acqua pesante pura ha un gusto differente dall'acqua leggera, gusto che viene indicato come dolce con qualche caratteristica aggiunta che varia, dall'amaro, all'astringente ed al metallico.

Questi autori inoltre sono venuti alla conclusione, attraverso le determinazioni delle dosi tossiche per animali a sangue caldo, che l'avvelenamento per D_2O sembra prodursi a preferenza per diluizioni del 30-40 % di acqua pesante. Determinazioni fatte da questi autori sull'acqua dell'organismo in topi morti per avvelenamento acuto con una dose di 17,6 % gr. di D_2O diedero valori in acqua pesante del 54-49-48 %.

Secondo questi AA. l'avvelenamento presumibilmente si fonda su un cambiamento delle proprietà del mezzo nel quale si svolgono i processi vitali; forse una variazione di tensione superficiale. Alla base di questa variazione sarebbe uno scambio tra H e D nella molecola proteica, inducendo una mag-

gior lentezza nelle reazioni in dipendenza della minore mobilità di D nei confronti di H. Nella elettrodialisi questa pesantezza del deuterio si può dimostrare, perchè esso ha maggior difficoltà a separarsi al catodo.

Erlenmeyer e Verzär (13), riferendo i risultati ottenuti su organi isolati di rana con alte concentrazioni di D_2O, affacciano l'ipotesi che in una soluzione di acqua pesante in acqua semplice si abbia la formazione di un'acqua a formula HOD, nella quale la dissociazione avvenga, e soltanto per alte concentrazioni, secondo questo schema:



$$HDO \rightleftharpoons H^+ + DO^-$$

e non secondo lo schema



$$DHO \rightleftharpoons D^+ + HO^-$$

Infatti la misura del Ph dell'HDO diede valori 5,08 volte più alti per H che per D^+.

Gli stessi autori confermano anche le affermazioni di von Dungern (14) che le piccole concentrazioni da 0,05 fino a 10 % di D_2O non agiscono affatto su organi isolati di rana e che le azioni precedentemente osservate per queste concentrazioni si debbono attribuire solo ad impurità dell'acqua.

Von Dungern aveva anche trovato che queste deboli concentrazioni non hanno alcun influsso sulle scissioni digestive da tripsina, pepsina e ptialina, sulla coagulazione del sangue, sull'azione dela trombina e sullo spettro dell'HbO_2.

Verzär e Hafter (15) e Hafter (16) dimostrarono, confermati da Erlenmeyer e Verzär (loco citato) che le contrazioni del cuore ed i muscoli isolati di rana in soluzione di Ringer fatta con alte concentrazioni di D_2O si fanno rapidamente più piccole in altezza, che questa azione si manifesta molto rapidamente, dura poco e in poco tempo tutto ritorna come di norma.

Hansen e Rustung (loco citato) misero in evidenza delle variazioni non probatorie nel metabolismo basale; eseguirono anche ricerche ematologiche e misero in evidenza durante l'avvelenamento da D_2O una leucopenia di alto grado (da 10.000 a 3600 in media) come espressione di punto d'attacco dell'azione tossica sulla milza e sulle linfoghiandole. In avvelenamenti subacuti notarono anche leggere alterazioni degenerative del fegato e della milza. Dimostrarono pure che il D_2O si ripartisce in egual misura nell'acqua del sangue e in quella dei tessuti.

Brandt (17) dimostrò in vitro che le scissioni enzimatiche dell'urea con l'ureasi avvengono più lentamente in un mezzo ricco di D_2O che in acqua semplice. La glicolisi invece non viene, almeno in vitro, influenzata dalla presenza del D_2O (Brandt, 18).

Lo stesso autore (19) e Brandt e Reindell (20) studiarono le variazioni delle contrazioni del cuore isolato di rana e del suo elettrocardiogramma sotto l'influsso dell'acqua pesante.

Recentemente Barbour e Trace (21), studiando nuovamente l'azione tossica dell'acqua pesante sul topo bianco, determinarono che con una dose mortale, assieme alla caduta della temperatura, si ha nello spazio di 6 ore, un abbassamento del metabolismo basale, che scende ad un terzo del normale subito prima della morte.

3. — Premesse alle ricerche personali.

Questa dettagliata rassegna della letteratura fa notare come non sia stata quasi studiata l'azione dell'acqua pesante sulle costanti chimiche e chimico-fisiche del sangue degli animali superiori.

Solo qua e là troviamo qualche accenno ad una possibile azione dell'acqua pesante sulla tensione superficiale (Hansen e Rustung), alla possibilità di sostituzione dell'H in composti organici ed inorganici dell'organismo vivente con D, scambi che, data la stretta interdipendenza delle variazioni nei singoli componenti del siero, molto probabilmente determinano delle variazioni delle costanti stesse.

Nè i numerosi studi sull'azione del D_2O su organi vegetali ed animali inferiori possono dirsi atti a costituire le basi sperimentali su cui fondare il problema che qui ci interessa. La complessità dei mezzi biologici, la molteplicità dei processi, l'importanza dei fenomeni enzimatici, catalitici e di superficie consentiti solo dall'enorme complicazione strutturale degli organismi superiori, non consente di applicarvi le conclusioni di quelle esperienze.

Sugli organismi superiori (ratto-coniglio) è stata studiata solo la tossicità del D_2O (con risultati discussi e discutibili), ma non è stato affrontato, come dicemmo, il problema cui si rivolgono queste mie ricerche e cioè l'azione dell'acqua pesante sulle costanti del sangue.

Il problema è di una complessità già tecnica prima che interpretativa non indifferente e l'importazione sperimentale soffre necessariamente dell'ignoranza del meccanismo d'azione del D_2O sulle proprietà chimiche e chimico-fisiche del sangue.

In queste mie ricerche, che costituiscono il primo gruppo di un più completo piano di studio, ho cercato di fissare un primo punto, e cioè se l'iniezione endovenosa di acqua pesante, in quantità vicine alle dosi tossiche minime indicate da alcuni AA., determini modificazioni della riserva alcalina (R. A.).

Ho scelto lo studio della R. A., pensando che essa può rappresentare un indice complessivo della situazione ionica del siero, particolarmente rispetto alla mobilizzazione di atomi di H. E poichè tale mobilizzazione, a seguito dell'iniezione di D_2O, (per scambi tra D e H) sembra fondatamente presumibile sulla base dei dati della letteratura, queste ricerche mi apparvero teoricamente opportune, anche se appunto dall'esame della letteratura ritenessi di dover escludere invece una diretta trasformazione del D in H, almeno per quanto si può inferire in vivo da esperienze in vitro.

Questa trasformazione sarebbe difficilmente comprensibile alla luce delle nozioni riferite sulla struttura del D e per questa ragione ho detto ampiamente nella parte introduttiva di questo lavoro quali siano queste vedute.

Ricordo qui anche che Oliphante (22) riferisce d'aver trovato che, stratificando del deuterio gassoso sopra dell'acqua semplice, nello spazio di pochi giorni si era verificato un completo scambio tra H e D, con formazione di acqua pesante fino ad una concentrazione limite.

Anche Bonhoeffer e Braun (23) e Lewis (24) dimostrarono che, facendo una soluzione in acqua pesante di zucchero di canna e di cloruro di ammonio, si verificava il fatto che il deuterio andava sostituendo una parte degli

atomi di H delle sostanze disciolte, costituendo dello zucchero e del cloruro d'ammonio « pesanti ».

Schwarz Steiner (25), mescolando una soluzione di acetone e di liscivia di soda pesante, dopo 18 ore constatarono che tutti gli atomi di H dell'acetone erano stati sostituiti con D.

Di fronte a questo comportamento del deuterio e basandoni sulle attuali vedute circa la costituzione dell'atomo di tale isotopo, non credo che vi sia la possibilità di una scissione dell'atomo di deuterio in due atomi di H. È bensì vero che anche l'atomo di azoto venne scisso in alcuni atomi di H, nelle celebri esperienze condotte nel 1920 da Rutherford. Ma a prezzo di quale sforzo energetico? Rutherford parla pittorescamente di bombardamento di raggi alfa, che non sono altro che atomi di elio; si pensi anche ai risultati recenti di Rutherford, Oliphante ed Haerteck, i quali riuscirono a provocare un urto tra due nuclei di deuterio, scagliati l'uno contro l'altro ad altissima velocità, ottenendo la formazione di un nuovo isotopo a massa nucleare 3, forse neanche esistente in natura.

Abbiamo visto che le proprietà chimiche dei due isotopi sono, almeno teoricamente, eguali ed in vitro non dovrebbe essere possibile questa disintegrazione dell'atomo di deuterio.

Ed anche i risultati delle esperienze eseguite in questo senso escludono la possibilità di questa dissociazione.

Accanto alle esperienze « in vivo » ne eseguii altre mettendo in presenza « in vitro » plasma e acqua pesante. Questa tecnica di studio consente di schematizzare il problema, escludendo quel mal definito complesso di fenomeni che costituisce il carattere vitale dei processi svolgentesi nell'organismo vivente, limitando a ben definiti rapporti di natura chimico-fisica la possibilità di interreazioni tra plasma e D_2O. Nè tale impostanzione sperimentale può essere accusata di semplicismo se si hanno presenti i risultati conseguiti con tecniche analoghe non solo nella dottrina delle azioni fermentative, delle ossido-riduzioni, della catalisi, ma anche nell'indagine di problemi squisitamente biologici ben più complessi quali è ad es. quella compiuta da Shirpley (26) sulla ossificazione.

4. — Materiale e tecnica

È noto come la R. A. sia una delle costanti fisico-chimiche del sangue, che ci permette di conoscere la reazione attuale del sangue, poichè, quale indice della capacità delle basi fisse del plasma a legare CO_2, direttamente ci dà il modo di valutare il più importante dei sistemi tampone, quello tra CO_2 e bicarbonato. Ma, come Molinari-Tosatti (27) nella nostra Clinica ha posto in rilievo, essa è assai variabile per molteplici fattori; egli ha constatato che specialmente la ventilazione polmonare può essere incolpata dell'alcalosi osservata in individui sotto attacchi dispnoici asmatici. Così il digiuno, l'alimentazione ed altre condizioni possono influire in tale senso.

Ma io ho constatato, attraverso numerose determinazioni in animali non trattati, che con alcune cautele sperimentali anche nel coniglio, la cui R. A. è tuttavia molto variabile, si possono ottenere dati sufficientemente costanti

in modo da poter intraprendere senza timore una ricerca sperimentale su questo animale.

La R. A. veniva determinata prima nel coniglio a digiuno da almeno 12 ore; dopo veniva iniettata in una vena marginale dell'orecchio il D_2O al 100 %. Dopo un'ora, 10 ore e 24 ore veniva rinnovato il prelevamento di sangue e nel più breve spazio di tempo possibile veniva eseguita la determinazione della R. A.

In animali di controllo iniettavo le stesse dosi di H_2O distillata ed eseguivo gli stessi prelevamenti.

Il prelevamento del sangue era fatto dal cuore con siringa perfettamente asciutta ed il sangue veniva messo in una provetta da centrifuga sul cui fondo si trovava una quantità approssimativamente costante di ossalato di sodio secco. Il sangue veniva immediatamente centrifugato ed il plasma veniva posto in lavoro subito oppure conservato in ghiacciaia. Il metodo usato per la determinazione del R. A. era quello manometrico con l'apparecchio di van Slyke, secondo la tecnica riportata nel manuale di Peters e van Slyke (28), servendomi per il calcolo della R. A. della tabella compilata dallo stesso van Slyke (29) in base ad un nuovo fattore di correzione.

Una seconda serie di esperienze ho eseguito « in vitro » su plasma di coniglio prelevato dal cuore dell'animale a digiuno da almeno 12 ore: prelevavo sangue sufficiente per ottenere, dopo centrifugazione, almeno 12 cc. di plasma; suddividevo quindi il plasma in 4 porzioni. La prima porzione serviva per un controllo in bianco, la seconda veniva addizionata con soluzione fisiologica, preparata con acqua semplice, la terza veniva addizionata con acqua bidistillata e la quarta con D_2O sempre nelle stesse quantità.

Stratificavo sopra olio di vasellina e ponevo poi per 6 ore in termostato a 37°.

In una terza serie di esperienze con uguale tecnica ho determinato i valori della riserva alcalina del plasma umano, trattandolo con D_2O-H_2O e soluzione fisiologica. In un caso ho limitato la permanenza del plasma in termostato a soli 30'.

V. — Risultati.

Nella prima tabella annessa, riferisco, accanto ai dati relativi alla tecnica, le cifre delle determinazioni fatte esperimentando in vivo su conigli; aggiungo quelle osservazioni che varranno ad illuminare i dati.

Dall'esame dei dati suesposti si possono trarre queste considerazioni:

1) Innanzi tutto si deve rilevare la notevole variabilità dei valori della riserva alcalina all'infuori dell'iniezione di acqua pesante o di acqua semplice. Ciò non dovrà stupire, se si tiene conto di quanto è stato detto più sopra; del resto Peters e van Slyke (30), per l'uomo, stabiliscono i limiti dei valori normali della riserva alcalina tra 55 e 74 volumi di CO_2 %, e per il coniglio questi limiti sono anche più grandi poichè ho dovuto spesso constatare in conigli normali valori assai bassi, alle volte sotto i 30 volumi, mentre raramente la riserva alcalina raggiunge i 70 volumi.

2) Nelle esperienze n. 1, 2, 5 e 6 si hanno delle variazioni dei valori della riserva alcalina; però non si può attribuire loro un significato assoluto, dopo quanto si è visto nel paragrafo precedente.

3) Nelle esperienze 3 e 4 invece è possibile osservare una brusca e notevole caduta della riserva alcalina un'ora dopo l'iniezione del D_2O nel 3° caso e di H_2O nel 4°. La caduta è di 73 a 45 volumi per l'animale iniettato con acqua semplice e da 70 a 59 per quello iniettato con acqua pesante. Dopo il primo prelevamento entrambi gli animali sono morti. È difficile perciò dare un'interpretazione plausibile a questo fatto: forse la morte stessa ne è la causa. In qualche caso forse si ha realmente, per azione di volume e di ipotonia, una caduta della riserva alcalina. Comunque questo sembra avvenire in modo uguale sia per l'acqua pesante che per quella leggera.

Nella seconda tabella riassumo i dati trovati sperimentando « in vitro » con plasma umano addizionato, secondo la tecnica già descritta, con quantità fisse di soluzione fisiologica, H_2O e D_2O.

In generale, anche qui, in quasi tutti i casi esaminati, si deve constatare una piccola diminuzione dei valori della riserva alcalina rispetto al controllo normale, diminuzione dovuta probabilmente al fattore diluizione. Non si apprezzano invece sensibili differenze tra i valori dopo il trattamento con soluzione fisiologica, H_2O e D_2O. In un solo caso (8) si ha con la soluzione fisiologica un discreto aumento, a cui però non credo opportuno dare eccessivo valore, giustificandolo invece con qualche inesattezza tecnica.

Anche i valori trovati per il plasma di coniglio trattato in vitro rispettivamente con soluzione fisiologica, H_2O e D_2O, riportati nella tabella n. 3, confermano quanto si è detto a proposito della serie precedente di esperienze.

Anche qui in linea generale si nota una costanza nei valori della riserva alcalina; in qualche caso (5, 7, 8) una modesta diminuzione rispetto ai valori del controllo normale, diminuzione dovuta quasi certamente alla diluizione. In altri casi (3, 4, 6, 9) un leggero aumento entro limiti assai piccoli.

Ma neanche qui è possibile differenziare l'azione dell'acqua pesante da quella dell'acqua leggera.

I risultati riferiti d'altronde sembrano collimare con quelli ottenuti da Cardinali nella nostra Clinica, ed ancora inediti, studiando le variazioni dei cloruri nel sangue di animali trattati con acqua pesante.

Concludendo quindi, queste ricerche hanno dato risultati completamente negativi. Infatti sia nelle esperienze in vivo che quelle in vitro l'acqua pesante non ha mostrato di svolgere sul plasma di coniglio un'azione diversa da quella dell'H_2O. Ho già ampiamente trattato nella prima parte di questo lavoro delle ragioni che, se da un lato facevano escludere la possibilità di una scissione di D in 2H, dall'altro non consentivano di negare in vivo tale trasformazione, che si sarebbe necessariamente ripercossa sul valore della R. A.

Nè queste ricerche possono dirsi superflue, perchè i risultati sono negativi.

Infatti la nozione che ne deriva, che cioè l'acqua pesante non agisce sull'equilibrio acido-base costituisce un punto fermo sul quale si fermano le ipotesi di nuove possibilità sperimentali e terapeutiche, che la scoperta di questa nuova sostanza aveva fatto concepire. Queste indagini permettono di sgomberare il campo da tutta una serie di ipotesi; permettono di rinunciare con cognizione di causa ad una serie di ricerche sull'azione biologica dell'acqua pesante negli animali superiori.

TABELLA I. — *Azione « in vivo » del D_2O sulla R. A. del coniglio.*

N.	Protocollo	Peso dell'animale	Dose iniettata pro Kg. di peso		Riserva Alcalina (vol. CO_2 %)				OSSERVAZIONI
			cc. H_2O	cc. D_2O	Prima dell'iniezione	dopo 1 h.	dopo 10 h.	dopo 24 h.	
1	22	0.830	5		62.5	64.1	—	—	Morto 5 h. dopo l'iniezione
2	23	1.030		5	49.3	51.7	60.6	—	
3	24	0.840	5		73.3	45.2	—	—	Morto durante il II prelevamento.
4	25	0.880		5	70.4	59.0	—	—	Morto dopo 5 h. circa.
5	26	1.520	5		53.0	53.8	56.2	50.9	
6	27	1.080		5	51.7	43.2	52.6	42.4	

TABELLA II. — *Azione « in vitro » del D_2O sulla R. A. del plasma umano.*

N.	Protocollo	Quantità di plasma usato	Tempo di permanenza in termostato	R. A. sul solo plasma	Plasma trattato con soluzione fisiologica			Plasma trattato con H_2O bidistill.			Plasma trattato con D_2O		
					cc. soluzione fisiologica	valore per cc. di plasma	R. A.	cc. H_2O	valore per cc.	R. A.	cc. D_2O	Valore per cc.	R. A.
1	36	4	6 h.	65.3	0.5	0.125	61.8	0.5	0.125	59.4	0.5	0.125	62.3
2	37	3	6 h.	59.7	—	—	—	0.5	0.166	54.9	0.5	0.166	54.2
3	38	4	6 h.	70.5	—	—	—	0.5	0.125	62.9	0.5	0.125	54.8
4	35	4	30'	63.9	0.5	0.125	60.4	0.5	0.125	58.1	0.5	0.125	59.1
5	33	3	6 h.	64.1	—	—	—	0.15	0.05	60.7	0.15	0.05	62.0
6	34	3	6 h.	61.8	—	—	—	0.15	0.05	57.8	0.15	0.05	61.8
7	32	3	6 h.	—	—	—	—	0.15	0.05	62.0	0.15	0.05	58.9
8	41	2	6 h.	68.1	0.3	0.15	71.2	0.3	0.15	58.9	0.3	0.15	64.3

TABELLA III. — *Azione « in vitro » del D_2O sulla R. A. del plasma di coniglio.*

N.	Protocollo	Tempo di permanenza in termostato	Quantità plasma usato cc.	R. A. sul solo plasma	Plasma trattato con soluzione fisiologica			Plasma trattato con H_2O bidistill.			Plasma trattato con D_2O		
					cc. soluzione fisiologica	valore per cc. di plasma	R. A.	cc. H_2O	valore per cc.	R. A.	cc. D_2O	valore per cc.	R. A.
1	39	6 h.	3	—	0.5	0.166	27.0	0.5	0.166	27.9	0.5	0.166	27.9
2	40	6 h.	3	—	0.5	0.166	30.9	0.5	0.166	31.0	0.5	0.166	32.5
3	30	6 h.	3	51.0	—	—	—	0.15	0.05	53.4	0.15	0.05	50.7
4	31	6 h.	3	31.4	—	—	—	0.15	0.05	32.6	0.15	0.05	34.0
5	29	6 h.	2	32.6	—	—	—	0.1	0.05	31.2	0.1	0.05	37.7
6	28	6 h.	3	38.3	—	—	—	0.15	0.05	38.8	0.15	0.05	39.5
7	41	6 h.	3	31.0	0.5	0.166	27.8	0.5	0.166	29.2	0.5	0.166	27.4
8	42	6 h.	3	30.5	0.5	0.166	28.5	0.5	0.166	29.0	0.5	0.166	29.4
9	43	6 h.	3	29.5	0.5	0.166	45.6	0.5	0.166	45.0	0.5	0.166	49.6

Non è concesso però di affermare sulla base di queste conclusioni negative che il D_2O attraversa l'organismo e circola nel suo plasma in modo del tutto indifferente. Indipendentemente dalla possibilità di scissione dei componenti della sua molecola, sono possibili modificazioni degli equilibri di superficie in parte già osservate, modificazione di altre costanti chimico-fisiche legate alle caratteristiche della modecola indissociata.

In questo senso verranno dirette le nostre prossime ricerche.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce i risultati di esperienze eseguite in vivo sul coniglio ed in vitro su plasma umano e di coniglio ed intese ad accertare l'azione dell'acqua pesante (D_2O) sulla riserva alcalina. I risultati sono stati completamente negativi.

Agosto, 1937.

NOTA. — Ho eseguito queste ricerche per consiglio e sotto la guida del Dott. M. Coppo, assistente della Clinica, che qui ringrazio vivamente.

BIBLIOGRAFIA.

1) UREY, BRICKEWEDDE e MURPHY. Physik Rev., 39, 165, 1932 e 40, 1, 1932.
2) LEWIS. J. Amer. Chem. Soc., 25, 3502, 1933.
3) BURN e TRONSTAD. Det Kongelige Norske Videnskabers Selskaps skrifter. Trondheim, 7, 171, 1934.
4) BARENS. Proc. Nat. Acad. Sci, U.S.A., 18, 36, 1932.; Science N. Y., 79, 370, 1934; J. Am. chem. Soc., 55, 4332, 1933.
5) CASTELLANI Boll. Sez. Ital. Soc. Intern. Microbiol., 10, 369, 1935.
6) PASEN. J. Amer. Chem. Soc., 55, 5056, 1933 e 56, 245, 1934.
7) WASHBURN e SMITH. Science, N. Y., 79, 188, 1934.
8) ERLENMEYER e GÄRTNER. Helvet Chim. Acta, 17, 30 e 334, 1934.
9) LEWIS. Science, N. Y., 79, 151, 1934.
10) TAYLOR, SCHWINGLE, EYERING e FROST. J. Chem. Phys., 1, 751, 1933 e 56, 745, 1933.
11) HANSEN e RUSTUNG. Klin. Woch., 42, 1489, 1935 e 43, 1521, 1935.
12) HEVESY e HOFER. Klin. Woch., 1524, 1934.
13) ERLENMEYER e VERZÄR. Z. f. Biol., 97, 519, 1936.
14) VON DUNGERN. Z. f. Biol., 97, 187, 1936
15) VERZÄR e HAFTER. Pflüger Arch., 236, 714, 1935.
16) HAFTER. Verh d. fr. Vereienig. Schw. Phys., genn. 1936, Dissertation, Basel., 1936.
17) BRANDT. Klin. Woch., 1-23, 1937.
18) ID. Ibid., 41, 1453, 1935.
19) ID. Ibid., 46, 1597, 1935.
20) BRANDT e REINDELL. Klin. Woch., 8, 260, 1936.
21) BARBOUR e TRACE. J. Pharm. a. Exper. Ter., 58, 860, 1936.
22) OLIPHANTE. Nature, 132, 675, 1933.
23) BONHOEFFER e BRAUN. Z. Physik. Chim. (B), 23, 17, 1933
24) LEWIS. J. Amer. Chem. Soc., 55, 2616. 1933.
25) SCHWARZ e STEINER. Z. Physik Chim., 25, 153, 1934.
26) SHIRPLEY. Biochim., 20, 379, 1926.
27) MOLINARI-TOSATTI. Arch. p. Sc. Med., 59, 495, 1935.
28) PETERS e VAN SLYKE. Quant. Clin. Chem., V, II, Methods, London, 1932.
29) VAN SLYKE. J. Biol. Chem.. 73, 121, 1927.
30) VAN SLIKE. Quant. Clin. Chem., v. I., Interpretation, London, 1931.

II.

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Catania
Direttore: Prof. P. Introzzi.

La sterno-medullo-cultura nelle malattie infettive.

Dott. Giuseppe Barbagallo.

Tra gli organi la cui esplorazione nel vivente presenta grande interesse bisogna annoverare il midollo osseo, il quale, come organo emopoietico e come una delle principali sedi del sistema reticolo-istiocitario, è al centro di quasi tutti i processi patologici raccolti sotto il gruppo delle malattie del sangue intese nel senso più lato, primitive e secondarie.

Da poco tempo però la esplorazione del midollo osseo cominciò ad essere frequentemente praticata, non già perchè prima non si sia pensato a questa ricerca, bensì per le difficoltà della tecnica, le quali fino a poco tempo fa non erano tali da incoraggiare i ricercatori e da indurre i pazienti a sottoporsi a questo piccolo intervento.

Il primo A. che praticò la biopsia del midollo osseo come mezzo di indagine biologica sembra sia stato il Wolff nel 1903. Egli eseguì le sue ricerche negli animali, ai quali perforava le ossa lunghe degli arti con un trapano a mano, e fu lui per primo a segnalare l'utilità dello studio in vivo del midollo osseo e a suggerirne l'applicazione a scopo diagnostico nell'uomo.

Però queste osservazioni del Wolff passarono inosservate fino a che il Ghedini, che pare ignorasse anche lui le ricerche precedenti sugli animali, per primo introdusse l'indagine biopsica nella clinica umana. Ciò avvenne nel 1908, nel quale anno il Ghedini pubblicò i risultati ottenuti nell'esame del midollo osseo e descrisse il metodo da lui seguito per il prelievo della sostanza midollare. Egli previa disinfezione, anestesia ed incisione delle parti molli fino all'osso, soleva aggredire la faccia antero-mediale della tibia al suo terzo superiore, mediante un trapano elettrico. Perforato così l'osso, introduceva nel foro un ago montato su siringa ed eseguiva l'aspirazione della sostanza midollare.

Queste ricerche, come ho già detto, furono dapprima fatte esclusivamente con lo scopo di rendere più facile o di chiarire la diagnosi delle emopatie propriamente dette, ed è perciò che, ottenendosi con la tecnica del Ghedini prevalentemente del midollo giallo, inattivo dal punto di vista emopoietico e

quindi di scarsa utilità per la diagnosi, altri AA., fra cui Spuler e Schittenhelm, proposero di pungere l'epifisi invece della diafisi, per ottenere più facilmente midollo osseo attivo.

Queste ricerche non incontrarono il favore degli studiosi sempre forse per la difficoltà della tecnica, dal momento che dobbiamo arrivare al 1922 per risentire parlare della biopsia midollare. Furono Morris e Falconer che ripresero questi studi sempre in ammalati di emopatie, e che cercarono di semplificare la tecnica, sostituendo al trapano elettrico un trapano a mano, pungendo però sempre la faccia antero mediale della tibia.

L'idea di pungere lo sterno, sempre per ovviare all'inconveniente di trovare midollo osseo inattivo, fu emessa dal Seyfarth nel 1923. Questo A. perforava lo sterno con un piccolo trapano a mano, che permetteva l'asportazione di un piccolo disco di sostanza ossea sulla faccia anteriore dello sterno, in modo da rendere possibile con un cucchiaio l'attingere della sostanza midollare messa allo scoperto. Tecnica come si vede molto complessa e tutt'altro che comoda, trattandosi di una vera e propria piccola operazione chirurgica, con tutti gli inconvenienti a questa inerenti, e che, se rappresentò un progresso sulle altre tecniche dal punto di vista dei risultati bioptici, non permise di introdurre la sternopuntura fra le ricerche più comuni. Infatti solo pochi AA. si occuparono in seguito della puntura sternale col metodo del Seyfarth e fra questi Zadek, Weiner e Kaznelson, Escudero e Varela, Fontana ed altri.

Nel 1929 Arinkin propose il suo ago per puntura sternale che rappresentò certamente un mezzo di gran lunga più semplice e meno aggressivo di quelli usati precedentemente, e che permise, relativamente a quanto era avvenuto prima, una maggiore diffusione della puntura sternale per l'indagine bioptica midollare.

Questo consiste in un comune ago-cannula che si infigge, previa anestesia del sottocutaneo e del periostio, nel manubrio sternale e che rende possibile la aspirazione del midollo osseo.

Questa nuova tecnica segna un grande progresso e porta la biopsia del midollo veramente nel campo pratico, ma nonostante i notevoli vantaggi che la semplificazione dell'Arinkin ha apportato, ancora essa non ha acquistato la diffusione che merita e non sono affatto rari ancora oggi i casi pubblicati, in cui viene indicata come metodo usuale la sorpassata e traumatizzante tecnica del Seyfarth.

In Italia la diffusione del metodo sternopuntorio di Arinkin è dovuta sopratutto ai richiami tecnici di Amprino e Penati, di Roversi e di Baserga.

Il Baserga al comune ago rigido proposto da Arinkin, ha apportato la modifica di un manicotto esterno, che può essere di lunghezza varia e che funziona da arresto, evitando in tal modo che la forte pressione richiesta talvolta per vincere la resistenza del tavolato osseo esterno, non porti alla trapanazione a tutto spessore dello sterno. Questa semplice modificazione del Baserga è assai utile, perchè offre una assoluta sicurezza non disgiunta dalla facilità d'uso dello strumento.

Su un lavoro apparso un anno dopo Roversi e Tanturri descrissero pure un nuovo ago, sotto forma di un piccolo trequarti di acciaio fornito di mandrino. L'ago lungo 5 cm. e di diametro di circa 1 mm., termina ad estremità smussa, dalla quale sporge la punta conica del mandrino; esso, nel-

l'estremo superiore, permette l'innesto, dopo l'allontanamento del mandrino, di una comune siringa. Questo ago è dotato di un secondo mandrino più lungo del primo, in modo che sporga per circa 1 cm., dall'ago, presentante alla sua estremità appuntità apposite intaccature a modo di succhiello e alla parte opposta una parte slargata, agevole per imprimere un movimento rotatorio simile a trapano al mandrino stesso. Questo secondo mandrino viene introdotto nell'ago-canula dopo e in sostituzione di quello normale, quando il trequarti ha perforato l'osso.

Anche all'Estero, dopo un certo periodo in cui la tecnica dell'Arinkin era rimasta poco seguita, tanto che ancora vari AA. avevano continuato a seguire la tecnica del Seyfarth, il metodo di Arinkin si è andato oggi diffondendo.

Il Deneke in una sua rivista sintetica recente sui progressi dell'ematologia, non esita ad includere la tecnica della sternopuntura fra i grandi progressi della ematologia moderna.

Anche all'Estero vennero escogitati vari modelli di aghi, ricordiamo quello di Akiba, quello molto usato nei paesi Scandinavi della Segerdhal, pure basato sul principio del distanziatore, e quello di Henning.

Quest'ultimo consiste in un comune ago-canula, dotato di un rivestimento esterno che si spinge fino ad una certa distanza dalla punta e al di sopra del quale esiste una apertura laterale. La tecnica dell'Henning, alquanto complessa, è la seguente:

Introdotto l'ago vi si innesta una piccola siringa Record, che viene riempita con 1/2 cmc. di liquido di perfusione (soluz. di citrato di sodio al 3,8 %). Quindi abbassando lo stantuffo si introduce il liquido suddetto, che opererà la lavatura del midollo osseo. Quando la posizione dell'ago è giusta ciò riesce senza alcuno sforzo. Il paz. prova un dolore per l'aumento della pressione. Dopo la introduzione del liquido di perfusione questo viene subito aspirato. Così la tromba della siringa si riempie di un liquido (soluz. di citrato; componenti midollari, sangue) che, a seconda del caso, mostra un aspetto differente.

Noi crediamo che la tecnica dell'Henning abbia potuto diffondersi solo per la fama della clinica da cui proveniva (Clinica di Morawitz a Lipsia), ma che non presenti nessuna particolare utilità: gli elementi midollari fuoriescono benissimo anche senza il « Durchspülung » di Henning.

Oggi la sternopuntura si può dire definitivamente entrata fra le acquisizioni della tecnica clinica; sono già comparse delle intere monografie su di essa.

Ricordiamo, dopo la prima fondamentale trattazione di Introzzi, nel trattato del Ferrata, sulla biopsia degli organi ematopoietici, le due monografie pubblicate in Svezia (Segerdhal e Nordesson), e la recentissima apparsa quest'anno in Germania dello Schulten.

Puntura del midollo a scopo batteriologico.

Mentre la sternopuntura a scopo citologico è seguita ormai quasi universalmente e la ricerca di parassiti animali nel materiale midollare era riconosciuta di tale importanza da non saper fare a meno di essa nel kala-azar, la cultura batteriologica su materiale midollare può dirsi ancora ai suoi inizi.

Tuttavia non è nuovo il concetto di ricorrere all'esame batteriologico di materiale estratto mediante puntura di organi vari a scopo di diagnosi: è nota la ricerca culturale del puntato polmonare in caso di polmonite franca, e così pure la ricerca culturale del puntato splenico in casi di infezione tifoide, melitense, per isolare lo streptococcus viridans, ecc. come è ricordato da Introzzi nel suo lavoro sulla « Puntura della milza nella anemia perniciosa ».

È degno di nota a questo riguardo un recentissimo lavoro (aprile 1937) di Sestu e Binaghi della Clinica Medica di Cagliari, che controlla i risultati della emocultura, della splenocultura, dell'epatocultura e della urinocultura per la diagnosi di infezione melitense, trascurando però l'importantissimo confronto di queste ricerche con la cultura del materiale midollare.

Le prime notizie sulla medullocultura risalgono al Ghedini stesso e al Seyfarth, i quali, come riferisce l'Henning nella rivista sintetica del 1936 sulla sternopuntura, « hanno comunicato che i germi di malattie che non si possono più vedere nel sangue periferico, sono ancora presenti nel midollo ». Questi AA. eseguirono le loro ricerche su materiale prelevato con puntura della tibia.

Dopo di questi Morris e Falconer nel 1922, insemenzando anch'essi materiale prelevato mediante trapanazione della tibia con il loro trapano a mano, riuscirono ad ottenere culture positive in casi di sepsi », « in cui i microrganismi — sono parole degli AA. — non sono sempre presenti nel circolo periferico, esempio l'endocardite cronica e subacuta ».

Ma questi AA. avendo incontrato delle difficoltà nella aspirazione del midollo, con pessimismo ingiustificato si esprimono in questo modo: « le possibilità di impiego del metodo sono molte, ma si può arguire che esso è troppo pericoloso; è un procedimento troppo chirurgico per essere pratico ».

Non si può negare però che, non ostante i dubbi e le riserve avanzate da questi AA., i loro tentativi valsero ad introdurre definitivamente una nuova ed importante applicazione della biopsia midollare.

È difatti del 1925 il lavoro del Gerbasi della Clinica pediatrica di Palermo, in cui l'A. si occupa « ex professo » della puntura della tibia e dell'insemenzamento del materiale prelevato per la diagnosi batteriologica di febbre tifoide nei piccoli pazienti, confrontando i risultati ottenuti per questa via con quelli ottenuti dall'esame contemporaneo del sangue periferico, delle feci e delle urine.

Il Gerbasi studiò in questo modo 13 casi e pervenne a questi risultati:

l'innesto del midollo osseo mise in evidenza in 9 casi il bacillo del tifo, il quale si trovò tanto nel primo periodo della malattia che in epoca avanzata (26° giorno in un caso);

l'innesto fu quasi sempre positivo per tutta la durata o quasi della malattia; negativo, tranne che in un caso, nei bimbi già in convalescenza;

« esso permise — dice l'A. — di formulare la diagnosi batteriologica di infezione tifoide in soggetti nei quali le altre ricerche erano state negative ».

Il Gerbasi conclude il suo lavoro dicendo che « lo isolamento del bacillo di Eberth dal midollo costituisce nei bambini un buon mezzo per la diagnosi batteriologica della malattia, tenuto conto del numero di risultati positivi che esso dà e della tecnica semplice che richiede ».

Se il Gerbasi chiama semplice la tecnica della biopsia midollare quando ancora si doveva ricorrere al trapano e alle incisioni cutanee per arrivare

all'osso, pur riconoscendo che questi procedimenti sono più facili nei piccoli pazienti, cosa dovremmo dire noi oggi che abbiamo nell'ago un mezzo di gran lunga più semplice di quelli del passato e nello sterno un osso più facile ad aggredire?

Fu Arinkin pare che cominciò per primo, verso il 1929, ad usare la puntura sternale, oltre che per l'esame citologico, anche a scopi batteriologici in casi di endocardite.

Ma furono e rimasero per molto tempo ancora richiami isolati, che non portarono all'affermarsi definitivo di tale tecnica.

Il merito di questa nuova ondata di studi sulla cultura da materiale midollare sternale a scopo batteriologico risale alla Clinica Medica di Catania e precisamente al Signorelli, che anzi creò il nome (in realtà spurio, perchè risultante di radici latine e greche) di sterno-mielo-cultura (per cui sarebbe linguisticamente più appropriato il nome proposto dai Francesi di sterno-medullo-cultura).

Il Signorelli fece uno studio apposito di questo problema e ne intravide chiaramente la grande portata innovatrice nella sua comunicazione sulla « sterno-mielo-cultura nelle brucellosi umane », fatta nella seduta del 6 giugno 1935 della Società Medico-Chirurgica di Catania.

Il Signorelli, partendo dai risultati delle indagini anatomopatologiche e dalle ricerche sulle infezioni sia spontanee che sperimentali negli animali, dai quali risulta che le brucelle prediligono gli organi emolinfopoietici ed in essi si annidano (midollo osseo, milza, ghiandole linfatiche), specie nei periodi di latenza della malattia, costituendo, come dice il Burnet, dei veri e propri depositi microbici, pensò di giovarsi dell'esame batteriologico del midollo, prelevato mediante puntura dello sterno. In ciò fu facilitato dal fatto che contemporaneamente in Clinica, ma con scopi diversi, il Baserga apportava le utili modificazioni descritte all'ago per puntura sternale di Arinkin.

Il Signorelli esaminò 10 casi di individui sicuramente affetti da brucellosi, prima che fosse iniziato ogni trattamento terapeutico, e con la sternomedullocultura eseguita ad ammalato quasi completamente sfebbrato, ottenne in tutti i casi trattati risultato positivo, mentre delle 23 emoculture eseguite in ore diverse della giornata 5, fatte ad ammalato sfebbrato, rimasero negative e delle altre 18 eseguite durante i massimi di temperatura, solo 10 furono positive.

L'anno seguente in Francia Debré, Lamy, Sée e Mallarmé, i quali però sembrano ignorare le precedenti ricerche del Signorelli, insemenzando contemporaneamente il sangue circolante e il midollo osseo prelevato mediante puntura sternale in 10 casi di febbre tifoide, ebbero risultati concordanti. « Ci è sembrato — così essi dicono — che in più casi la midollo-cultura fosse un metodo più sensibile, permettendo di ottenere un risultato positivo in un tempo più breve. Da una esperienza così limitata — aggiungono gli AA. — non ci sentiamo autorizzati a trarre già una conclusione. Solo gli studi ulteriori ci illumineranno sul valore esatto che devesi attribuire alla midollocultura per la diagnosi delle infezioni. Metodo semplice, inoffensivo, capace di chiarire la diagnosi e la prognosi di un grande numero di malattie, la puntura sternale merita di entrare nella pratica clinica allo stesso titolo della puntura venosa e della rachicentesi ».

Di fronte a queste precise affermazioni non può non meravigliare l'affermazione dell'Henning, fatta ancora nel 1936, dopo cioè i lavori del Signorelli. L'Henning, riferendosi ai vecchi lavori del Ghedini e del Seyfarth, afferma di non avere ancora potuto convincersi della superiorità della sternopuntura sull'emocultura a scopo batteriologico.

Difatti a confutare ancora l'affermazione dell'Henning, nel febbraio 1937 Di Benedetto, della scuola del Di Guglielmo, comunicò alla Società Medico-Chirurgica di Catania i risultati dei suoi studi sulla sterno-medullo-cultura nella infezione tifoidea. Questo A. in 21 casi tutti accertati sierologicamente, praticò l'insemenzamento del midollo sternale, in alcuni dopo 3-4 giorni dall'inizio, in altri, la maggior parte, nel periodo di stato e nel periodo anfibolico, in altri durante la defervescenza e in 3 sfebbrati rispettivamente da 3, da 7 e da 10 giorni. In ognuno dei 18 soggetti con malattia in atto potè isolare il bacillo tifico. Degno di nota un caso entrato in Clinica in periodo di stato, in cui nonostante la sierodiagnosi e la emocultura negative, la sterno-medullo cultura diede risultato positivo, mentre nei 3 convalescenti esaminati la sternomedullocultura diede anch'essa risultato negativo.

Nella stessa seduta, contemporaneamente al Di Benedetto, venivano comunicati i primi risultati di queste mie ricerche sull'ileotifo e sull'endocardite lenta che già si andavano facendo nel nostro Istituto di Patologia Medica.

Dopo del Di Benedetto si occuparono ancora dell'argomento Storti e De Filippi della Clinica di Pavia. Questi AA. studiando dal punto di vista ematologico e batteriologico 53 casi di infezione tifoide, giungono alla conclusione che il bacillo del tifo si insedia nel midollo osseo della maggior parte dei tifosi, ma non della totalità; che la sua comparsa nel midollo è di solito precoce; che vi persiste più a lungo che nel sangue periferico e poi scompare; che infine, in qualche raro caso, lo si può trovare ancora presente a guarigione avvenuta.

Altri AA. si occuparono infine, con risultati però solo in parte favorevoli, della sternomedullocultura nella tubercolosi umana e sperimentale (Kiozumi, Lowenstein, Saenz e Manseau, De Blasio, Debré e collaboratori, Besançon, ecc.

Tecnica della puntura sternale. — Gli AA. che hanno aggredito lo sterno hanno usato quasi tutti la stessa tecnica, con lievi modificazioni d'importanza relativa, ispirata a preferenze individuali.

Generalmente si punge lo sterno a livello del secondo spazio intercostale. Si capisce che ove per circostanze particolari individuali (eccessiva sporgenza dell'angolo del Louis) ciò non può essere possibile, ci si può spostare più in alto, pungendo e perforando decisamente il manubrio, o più in basso, eseguendo la puntura in pieno corpo.

Si usa scegliere normalmente il punto di mezzo dello sterno, perchè praticamente è trascurabile la distinzione voluta da qualcuno in sterni molli, i quali avrebbero un maggior accumulo di sostanza compatta sulla linea mediana e sostanza spugnosa verso i margini; e sterni duri, che presenterebbero un tavolato osseo compatto su tutta la superficie anteriore, anche perchè non è facile distinguere, prima della puntura, se uno sterno appartenga al primo o al secondo gruppo.

Eseguita accurata disinfezione della cute con tintura di jodio e alcool, previa anestesia locale con cloruro di etile o con la iniezione nelle immediate vicinanze del periostio di stovaina, si introduce l'ago canula sterile col mandrino, che serve ad evitare che frammenti di osso o di midollo possano impegnarsi nel lume dell'ago, impedendo la successiva aspirazione. Basta per lo più una modica pressione esercitata sull'ago perchè questo vinca la resistenza del tavolato osseo esterno. Infatti oltrepassato questo strato, l'ago affonda bruscamente nell'osso spugnoso e si avverte in tal caso lo scatto determinato dal-

l'urto dell'arresto, di cui è fornito l'ago, con la faccia anteriore dello sterno, rivestita dalle parti molli. Nei casi in cui lo strato osseo superficiale è poco compatto, l'ago penetra dolcemente e gradatamente e mancherà in tal caso lo scatto finale.

Tutto questo tempo si svolge senza che il paz. senta dolore alcuno, specie quando si è eseguita anestesia stovainica, anche per la rapidità con cui può essere eseguito da un operatore pratico. Tolto quindi il mandrino si innesta una siringa qualsiasi sterile, purchè a perfetta tenuta, e si esegue la aspirazione. Questo terzo tempo è quello che provoca in alcuni casi una vera e propria per quanto modica sofferenza, perchè i paz. sentono come un senso molesto e alquanto doloroso di suzione.

Il midollo così estratto si insemenza direttamente nei terreni di cultura all'uopo preparati, sempre secondo i dettami della più scrupolosa sterilità, o se ne fa quell'uso per il quale lo si preleva.

Il quarto tempo consiste nel rimuovere l'ago, avendo cura che il tragitto tracciato da questo nelle parti molli, perda il parallelismo con quello tracciato nell'osso. Coperta la parte con un cerotto l'operazione è finita. Nelle mani di una persona esercitata questa non dura complessivamente più di un paio di minuti.

Si è avanzato il dubbio da qualcuno che la sostanza midollare così prelevata non sia affatto tutto midollo osseo ma in massima parte sangue circolante. Anche se ciò, in parte almeno, risponde a verità, basta quella piccola quantità di midollo che, insieme al sangue, viene aspirata, perchè il risultato della cultura sia positivo, anche quando la contemporanea emocultura è negativa. E che la sostanza midollare in una quantità qualsiasi venga aspirata, lo dimostrano i frustoli di essa che è dato riscontrare nei matracci insemenzati, e che fanno pensare a prima vista ad inquinamenti banali.

E se ciò non bastasse, ove ancora sussistessero dei dubbi basterebbe a convincersi della commistione di materiale midollare l'esame citologico di strisci allestiti con il sangue estratto, nei quali si riscontrerebbero i caratteristici elementi cellulari del midollo.

Splenopuntura e sternopuntura.

La puntura della milza, introdotta in clinica come mezzo di accertamento diagnostico di alcune malattie, è certamente più antica della puntura del midollo, risalendo alla metà del secolo scorso. Però, con vece alterna, ha goduto fino ad oggi dei periodi di splendore e dei periodi di trascuratezza, dovuti evidentemente alla difficoltà della tecnica e ai pericoli che presenta.

Alla puntura della milza si ricorreva fino a poco tempo fa, specie per la ricerca di parassiti, i quali, come quello della malaria, della leishmania, trovano nella milza la loro sede di predilezione, oppure per l'isolamento del bacillo del tifo, della melitense (che fu scoperto appunto su materiale splenopuntorio), dello streptococcus viridans, nei casi in cui le altre ricerche sul sangue periferico non portano a risultati decisivi.

Ma sono pochi relativamente coloro che si servono, come metodo di ricerca comune, della puntura della milza in vista della pericolosità che questa può presentare. Difatti, per quanto raramente, si sono avuti a lamentare delle complicazioni e qualche volta anche la morte per una puntura non correttamente eseguita o eseguita in casi nei quali non era prevedibile la controindicazione.

In vista di questi fatti che, in una piccola percentuale di casi, possono dar luogo a complicazioni (infezione, rottura della capsula, disseminazione di liquido settico contenuto nella milza, ecc.), oggi che abbiamo in mano un metodo semplice ed innocuo, quale è quello della puntura sternale, possiamo ridurre notevolmente la puntura della milza, lasciandola sussistere per alcuni pochi casi particolari, dal momento che il prelevamento del midollo osseo può darci tutte quelle risposte ematologiche e batteriologiche, che prima si attendevano solo dalla puntura splenica.

La puntura sternale non ha dato mai alcuna complicazione, non espone

a nessun rischio i paz. sui quali la si esegue e può essere eseguita in questi anche più volte a breve distanza di tempo, senza dar luogo ad alcun reliquato.

Noi nell'Ist. di Patologia Medica di Catania l'abbiamo eseguita parecchie centinaia di volte, senza aver avuto mai da lamentare alcun danno nè inconveniente alcuno.

E che non dia luogo ad alcuna conseguenza postuma o ad alcun reliquato, è dimostrato da quei casi nei quali era stata praticata anche più volte la sternopuntura (in un caso di anemia perniciosa fino a 6 volte), i quali, venuti a morte per la malattia primitiva, non mostravano, al tavolo anatomico, traccia alcuna sullo sterno delle precedenti e recenti punture.

Casistica personale.

Ho esaminato 21 casi complessivamente di malattie infettive acute, così suddivisi:

1 caso di endocardite lenta,
6 casi di brucellosi,
14 casi di febbre tifoide.

Nel nostro Istituto sono inoltre in corso delle ricerche su altri processi infettivi che verranno comunicate ulteriormente.

Il procedimento adottato è stato il seguente:

eseguito il prelievo della sostanza midollare con la tecnica della puntura sternale precedentemente descritta, nella quantità di 4-5 cc., insemenzavo il materiale nei terreni di cultura rappresentati, per quanto riguarda i casi di febbre tifoide da brodo con l'aggiunta del 30-50 % di bile, da brodo semplice invece in tutti gli altri casi.

Contemporaneamente al prelievo della sostanza midollare, tutte le volte che questo fu fatto, eseguii costantemente in ogni caso una emocultura in terreno corrispondente, e ciò per avere un criterio di paragone cui riferire i risultati della sternomedullocultura ed anche per dimostrare i vantaggi che la sternocultura presenta sulla emocultura nella diagnosi batteriologica delle malattie infettive.

In 21 casi esaminati eseguii in tal modo 34 emoculture e altrettanti innesti di materiale midollare sternale, in periodi vari di malattia, e cioè in periodo iniziale, in periodo di stato nella maggior parte dei casi, in periodo di defervescenza completa e di avanzata convalescenza.

In linea di massima, dopo avere sternopunto un paz. ed aver riscontrata positiva la sternocultura, ripetevo, dopo un tempo più o meno lungo, gli esami, non dando importanza, per questa ripetizione, alla risposta positiva o meno della emocultura. Così agivo generalmente fino a che la medullocultura non diventava negativa.

Potevo così nei casi in esame chiaramente valutare il tempo e le modalità della presenza nel midollo osseo del germe specifico, in rapporto ai vari periodi di malattia nonchè alla temperatura del momento in cui eseguivo il prelievo.

I prelievi in quasi tutti i casi venivano fatti nei periodi in cui la temperatura raggiungeva i gradi più elevati; e ciò perchè, come vedremo meglio in seguito, in quei casi in cui questi furono fatti con temp. al di sotto di 37°,5, si ebbe quasi costantemente risultato negativo.

Per brevità riuniamo in una tabella i risultati dei casi esaminati.

TABELLA N. 1. — *Riassunto generale.*

Caso	Malattia	Numero degli esami	Giornata di malattia	Temperat.	Risultato	
					Sterno	Emo
1	Melitense	Unica volta	27° g.	37°,5	+	+
2	Melitense	Prima volta	30° g.	38°,8	+	+
		Seconda volta	45° g.	37°	+	—
3	Melitense	Unica volta	27° g.	37°,1	—	—
4	Melitense	Prima volta	31° g.	39°,3	+	+
		Seconda volta	50° g.	38°5,	+	—
5	Melitense	Unica volta	12° g.	37°,7	+	—
6	Melitense	Prima volta	40° g.	37°	+	—
		Seconda volta	46° g	39°,8	+	+
7	Endoc. lenta	Prima volta	22° g.	37°,5	+	+
		Seconda volta	45° g.	36°,9	+	—
8	Tifo	Unica volta	56° g.	37°,2	—	—
9	Tifo	Unica volta	50° g.	37°,1	—	—
10	Tifo	Prima volta	25° g.	39°	+	—
		Seconda volta	33° g.	36°,5	—	—
11	Tifo	Prima volta	26° g.	38°	+	+
		Seconda volta	46° g.	38°,3	—	—
12	Tifo	Prima volta	7° g.	39°,8	+	—
		Seconda volta	17° g.	36°,7	—	—
13	Tifo	Unica volta	26° g.	37°,3	—	—
14	Tifo	Prima volta	21° g.	37°,2	—	—
		Seconda volta	90° g.	37°	—	—
15	Tifo	Prima volta	6° g.	37°,5	+	—
		Seconda volta	11° g.	39°,4	+	—
		Terza volta	20° g.	37°	—	—
16	Tifo	Prima volta	18° g.	38°,5	+	+
		Seconda volta	45° g.	37°	—	—
17	Tifo	Unica volta	20° g.	38°,3	+	—
18	Tifo	Unica volta	40° g.	37°,7	+	—
19	Tifo	Prima volta	30° g.	38°	+	+
		Seconda volta	40° g.	37°,5	+	—
20	Tifo	Prima volta	23° g.	36°,5	—	—
		Seconda volta	40° g.	38°,7	—	—
21	Tifo	Unica volta	26° g.	39°,5	+	—

Considerazioni personali.

Volendo adesso trarre le conclusioni dai risultati ottenuti, diversi fatti importanti risaltano evidenti.

Esaminiamo anzitutto il comportamento della sternomedullocultura in rapporto alla emocultura.

TABELLA N. 2.

Ricerche eseguite	Numero dei prelievi eseguiti	Ricerche positive	Percentuali di positività
Emo-culture. .	34	8	23,5 %
Sterno-culture .	34	21	61,1 %

Come si vede dalla tabella n. 2, su 34 culture midollari eseguite, 21 volte ebbi risultato positivo, cioè nel 61,1 % dei casi, mentre su un numero uguale di emoculture contemporaneamente eseguite solo 8 volte invece il risultato fu positivo, cioè solo nel 23,5 % dei casi.

Da ciò la indiscussa superiorità della medullocultura sulla emocultura per la diagnosi batteriologica delle infezioni. Superiorità che intravista dai primi AA. che si occuparono dell'argomento, oggi, dopo le conferme unanimi apportate dai lavori più recenti, non è più lecito ignorare.

Esaminando i casi in cui le due ricerche diedero risultati concordanti, notiamo che su 68 esami eseguiti complessivamente, solo 8 volte la sternocultura e la emocultura furono contemporaneamente positive; 15 volte furono contemporaneamente negative; 13 volte la sterno-positività si accompagnò ad emocultura negativa.

TABELLA N. 3.

1) Numero di casi esaminati	21		
2) » » » di melitense	6		
3) » » » » tifo	14		
4) » » » » endocardite lenta	1		
5) » » esami eseguiti	68		(Emoc. 34 - Sternoc. 34)
6) Positiva emocultura	8	volte	(Mel. 4 - Tifo 3 - Endoc. lenta 1).
7) Negativa »	26	»	(Mel. 5 - Tifo 20 - Endoc. lenta 1).
8) Positiva sternocultura	21	»	(Mel. 8 - Tifo 11 - Endoc. lenta 2).
9) Negativa »	13	»	(Mel. 1 - Tifo 12).
10) Positiva sterno ed emocultura	8	»	(Mel. 4 - Tifo 3 - Endoc. lenta 1).
11) Negativa sterno ed emocultura	13	»	(Mel. 1 - Tifo 12).
12) Positiva sternocultura - Negativa emocultura .	13	»	(Mel. 4 - Tifo 8 - Endoc. lenta 1).

Anche qui risaltano delle interessanti constatazioni e cioè:

1) che i casi in cui contemporaneamente si ebbe positiva tanto la sternocultura quanto la emocultura, sono uguali per numero ai casi isolati in cui la sola emocultura fu positiva, vuol dire quindi che *ad emocultura positiva corrisponde sempre sternocultura positiva;*

2) che i casi in cui contemporaneamente si ebbe negativa tanto la sternocultura che la emocultura, sono uguali per numero ai casi isolati in cui la sola sternocultura fu negativa, vuol dire quindi che *quando la sternocultura è negativa anche la emocultura è negativa;*

3) che 13 volte contemporaneamente si ebbe la sternocultura positiva, mentre la emocultura rimase negativa, vuol dire quindi che *ad emocultura negativa può corrispondere sternocultura positiva.*

Fissati così questi 3 punti di importanza fondamentale, passiamo a considerare il comportamento della sternocultura e della emocultura in rapporto alla temperatura del momento in cui si eseguì il prelievo.

TABELLA N. 4.

Temperatura	Sternoculture positive	Sternoculture negative	Emoculture positive	Emoculture negative
Da 36°,5 a 37°,4 .	3	11	—	14
Da 37°,5 in su . .	18	2	8	12

La prima importante constatazione da fare è che la sternocultura è raramente positiva quando la temperatura scende al di sotto dei 37°,5.

Altre constatazioni di non minore importanza che si possono trarre dall'esame della tabella n. 4, sono le seguenti:

1) *che la sternocultura risulta positiva nella maggior parte dei casi, quando il prelievo si esegue a paz. con temperatura superiore ai 37 ,5;*

2) *che non si ebbero emoculture positive al di sotto dei 37,5 di temp.*

Volendo mettere ancora in rapporto la sternocultura e la emocultura coi giorni di malattia in cui vennero eseguite, risulta una percentuale altissima di positività per i prelievi eseguiti nel periodo iniziale e di stato della malattia, mentre nel periodo di convalescenza la percentuale è più bassa.

TABELLA N. 5.

Periodo iniziale (fino al giorno 7°): Casi esaminati N. 2; Casi positivi N.2.
Periodo di stato (con temp. elevata): Casi esaminati N. 17; Casi positivi N. 15.
Periodo di convalescenza (temp. in lisi o assente da più giorni): Casi esaminati N. 14; Casi positivi N.4.

Ciò evidentemente sta in rapporto con la temperatura che, come abbiamo visto, gioca un ruolo importantissimo sulla positività o meno delle midulloculture.

Come si vede chiaramente dalla tabella n. 1 ho cercato, in alcuni dei casi esaminati, con l'esame culturale del midollo osseo eseguito in periodo avanzato di convalescenza, di potere dimostrare un eventuale microbismo latente.

Benissimo si prestava a ciò un caso di una ragazza di 21 a., in cui esistendo un risentimento della cistifellea insorto durante il periodo di convalescenza di una infezione tifoide, era lecito e giustificato pensare che il bacillo di Eberth, che sicuramente era a base di quella complicazione, si dovesse

trovare anche ed ancora annidato negli organi linfatici e nel midollo osseo. Anche in questo caso invece la sternocultura diede esito negativo.

Quindi sebbene teoricamente la possibilità di svelare una infezione latente sia una eventualità ammissibile e probabile, pure, fino ad oggi, non si è potuto portare, a quanto mi risulta, alcun dato dimostrativo in questo senso.

Interessantissimo è il caso 15°, che permette chiaramente di seguire il progredire della malattia e il suo graduale spegnersi, con risultato positivo della sternocultura nel periodo iniziale e di stato e negativo nel periodo di convalescenza; mentre invece l'emocultura per tre volte consecutive, anche nel periodo di maggiore acuzie dell'infezione, diede costantemente risultato negativo.

Volendo abbracciare in uno sguardo di insieme i risultati ottenuti, si constata che mentre nel sangue circolante il germe specifico è stato ritrovato saltuariamente, nel midollo osseo la sua presenza fu quasi costante durante le varie fasi della malattia, e una volta scomparso, nel periodo di sfebbramento o di convalescenza, non ricomparve più.

Sembra dunque che il germe specifico si fissi nel midollo osseo, oltre che negli altri focolai già noti, tipici per ciascuna malattia, e da questi passi a poussées successive e temporanee nel sangue circolante, in rapporto ai periodi di maggiore elevazione termica, nel senso cioè che questi rialzi febbrili sarebbero dovuti alla immissione in circolo di una determinata carica batterica.

Conclusioni.

Il presente lavoro dimostra che:

1) si può coltivare in alcune malattie infettive di natura batterica (brucellosi, ileotifo, endocardite lenta) dal midollo osseo il germe patogeno;

2) è spesso possibile isolare dal midollo osseo sternale il germe patogeno anche quando non si riesce a farlo dal sangue periferico;

3) è possibile procedere all'accertamento culturale dallo sterno anche in ore non propizie alla emocultura, in periodi a febbre non molto elevata o a malattia avanzata;

4) l'importanza teorica scientifica di questa constatazione è grande, perchè dimostra che il midollo osseo costituisce uno degli « habitat » usuali del germe patogeno, anche durante le fasi non setticemiche;

5) l'importanza pratica clinica di questa constatazione è ancora maggiore: la tecnica della puntura sternale secondo il metodo di Arinkin e con l'ago di Baserga è così semplice ed innocua, che questo metodo di accertamento batteriologico merita di entrare non solo fra i metodi di ricerca scientifica, ma anche fra quelli di accertamento diagnostico da usarsi nella pratica comune di ospedale;

6) le indicazioni principali di questo metodo di isolamento del germe patogeno mediante la sterno-medullo-cultura, secondo quanto risulta dalle presenti ricerche, sono le seguenti:

a) nelle infezioni brucellari in tutto il decorso della malattia, nei casi frequentissimi in cui la emocultura sia negativa; quando occorra confer-

mare la diagnosi di fronte a sierodiagnosi dubbie; preparare autovaccini; studiare caratteri culturali del ceppo, ad esempio per la differenziazione fra brucella abortus, melitensis e suis;

b) nei sospetti di endocardite lenta, quando non riesca l'isolamento culturale dello streptococcus viridans dal sangue;

c) nell'ileotifo, in quella fase così detta muta, nella quale il periodo in cui la emocultura può riuscire positiva è già superato e invece non sono ancora comparse le agglutinine nel sangue, e nei casi avanzati in cui vi siano dei dubbi sulla attendibilità della sierodiagnosi (individui vaccinati, ecc.). In tutti questi casi l'isolamento del bacillo di Eberth dallo sterno riesce molto più semplice che non la sua coltivazione dalle feci.

7) La semplicità e la perfetta tollerabilità della sterno-puntura permettono in casi particolari la ripetizione di questa ricerca nello stesso soggetto in un periodo successivo di tempo, per esempio per la constatazione di guarigione.

Abbiamo fiducia che le presenti ricerche possano contribuire alla sempre maggior diffusione, tra i mezzi diagnostici che servono al Medico nella lotta contro le malattie infettive, di questa semplice e tanto utile pratica della sterno-medullo-cultura, che è in buona parte vanto della Scuola Medica Catanese.

RIASSUNTO.

L'A. praticò contemporaneamente la cultura del midollo osseo sternale mediante sterno-puntura (sterno-medullo-cultura ed emocultura) in 21 casi di malattie infettive (ileotifo-brucellosi-endocardite lenta). Le sterno-medullo-culture riuscirono positive nel 61,1 % dei casi, mentre le emoculture lo furono solo nel 23,5 dei casi.

L'A. mostra la superiorità della sterno-medullo-cultura sulla emocultura e traccia le indicazioni pratiche di questo nuovo metodo di accertamento batteriologico nelle malattie infettive

BIBLIOGRAFIA.

Amprino e Penati. Minerva Med., 6 ottobre 1934.
Id. Id. Klin. Woch., 26 gennaio 1935.
Arinkin. Folia Haemat., Bd. 38, 1929, H. 2.
Baserga A. Riforma Med., 3 novembre 1934.
Id. Boll. Soc. Med. Chir. Catania, febbraio 1937.
Berta I. Deut. Arch. f. klin Med., Bd. 171, H. 5, 1931.
Bezançon-Braun-Meyer. Presse Méd., dicembre 1936.
De Blasio R. Boll. Sez. Ital. Microbiologia, 1934.
Debré R.-Lamy-See-Mallarmé. Presse Méd., 14 novembre 1936.
Di Benedetto. Boll. Soc. Med. Chir. Catania, febbraio 1937.
Escudero e Varela. Rev. Med. Lat. Amer., 1927, n. 136; 1928 n. 154; 1929 n. 165; 1930 n. 177.
Ferrata e Fieschi. Riforma Med., 1930, n. 8.
Fontana L. Arch. Scienze Med., 10 ottobre 1928, vol. LII.
Gerbasi M. La Pediatria, 1° febbraio 1925.
Ghedini C. Gazz. Osped. e Clin., 1908, n. 14.
Introzzi P. Trattato del Ferrata « Le emopatie », vol. III.
Id. Haematologica, vol. X, fasc. V, 1929.
Lowenstein. Zeits f. Tub., 1925, 41, 8.
Morris e Falconer. Arch. Inter. Med., vol. 30, 1922.

ROVERSI A. Minerva Med., 3 marzo 1932.
ID. Atti Soc. Med. Lombarda, 1935.
SAENZ A. e MANSEAU A. C. Rendus S. Biol., 1932, CIX.
SCHULTEN H. Georg Thieme, Verlag, Leipzig, 1937.
SESTU e BINAGHI. Boll. Ist. Sieroterapico Milanese, aprile 1937.
SEYFARTH G. Deut. Mediz. Woch., 1923.
SIGNORELLI S. Boll. Soc. Med. Chir. Catania, 26 giugno 1935.
STORTI E. e DE FILIPPI P. Soc. Med. Chir. Pavia, 9 aprile 1937.
SPULER e SCHITTENHELM. Deut. Arch. f. kl. Med., Bd. 109, 1931.
TORU KIOZUMI. Deut. Mediz. Woch., 31 ottobre 1924.
ID. Zeits. f. Tub., 1925, 42.
WEINER e KAZNELSON. Folia Haemat., 1926, Bd. 32, H. 3.
WOLFF A. Deut. Mediz. Woch., n 10, 1903.
ZADEK I. Deut. Mediz. Woch., n. 9, 1922.

III.

ISTITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: On. Prof. E. MORELLI.

Ricerche sulle catalasi in alcuni quadri patologici dell'apparato digerente.

Prof. M. A. SISTI — Dott. P. GUGLIELMETTI.

Le presenti ricerche sono indirizzate a valutare l'importanza pratica delle catalasi fecali come mezzo di esplorazione in alcuni disturbi funzionali intestinali con o senza base anatomica.

A questo scopo abbiamo ricercato e dosato, con il metodo dell'O_2, le catalasi fecali nelle deiezioni di soggetti normali a dieta ordinaria, di malati di forme intestinati acute e, infine, di una serie di tubercolotici polmonari con turbe intestinati legate o non a localizzazioni specifiche locali.

La tecnica da noi adottata è quella usata dal Barelli per le catalasi del sangue; abbiamo usato sia l'apparecchio Contardi sia la speciale camera gasometrica di Sisti e Canova, in uso nei Laboratori di Fisiopatologia dell'Istituto « Carlo Forlanini ».

La quantità delle deiezioni da esaminare è di un grammo: si adoperano 10 cc. di una soluzione di H_2O_2 al 2 % che si ottiene diluendo 20 cc. di H_2O_2 del commercio con 18 cc. di acqua distillata; allo scopo di favorire, come si dirà in seguito, l'attività delle catalasi si utilizza una miscela tampone a pH = 7, costituita di 6 cc. di soluzione 1/15 molare di fosfato secondario di sodio e 4 cc. di soluzione 1/15 molare di fosfato primario di potassio.

Ecco come si procede alla ricerca con l'apparecchio del Contardi: esso è costituito da un flacone di vetro di circa 200 cc. di capacità, collegato mediante un tubo di gomma, all'estremità superiore di una buretta di vetro da 50 cc. graduata al 1/10, immersa in un cilindro di vetro ripieno di acqua. La buretta graduata è aperta in basso, avendo così libera comunicazione con l'acqua contenuta nel cilindro. Questo reca alla sua parte superiore un imbuto di carica, e a quella inferiore un rubinetto di deflusso, allo scopo di introdurre o sot-

trarre acqua, per mantenere lo stesso livello della buretta interna, sia all'inizio della ricerca che durante lo svolgimento dell'ossigeno.

Nel flacone s'introducono un gr. di feci, i dieci cc. della miscela tampone e quindi la soluzione di H_2O_2; si chiude rapidamente tutto il sistema, si mette a zero il livello dell'acqua della buretta, adeguandovi il livello dell'acqua del cilindro; ed ogni 20 o 30 minuti si riportano ad eguale altezza i due livelli, facendo fuoriuscire acqua dal cilindro.

Alla fine dell'esperimento, e cioè dopo due ore, previo un nuovo eguagliamento dei due livelli, si fa la lettura del numero dei cc. di O_2 sviluppatisi, leggendolo direttamente sulla buretta graduata.

L'apparecchio gazometrico di Sisti e Canova è quello già presentato al V° Congresso Nazionale per la lotta contro la Tbc. in Roma, nel 1935; la quantità delle feci da esaminare e quella dei reattivi è la stessa che per l'apparecchio di Contardi.

L'uso di questo apparecchio ci è stato suggerito per evitare alcuni inconvenienti che si verificano adoperando quello di Contardi: difatti con questo si determina, per quanto si proceda immediatamente alla chiusura del sistema dopo versata la soluzione di H_2O_2, una perdita di una certa quantità di gas che evidentemente non è controllabile; cosa che non si verifica con l'uso dell'altro apparecchio.

Inoltre, nel Contardi, allorchè si appone rapidamente il tappo alla camera di reazione, per effetto della compressione meccanica determinata con tale manovra, si verifica nella buretta graduata un abbassamento del livello liquido: ne viene che da ogni risultato ottenuto, nei vari esami in cui si usa il Contardi, si deve detrarre quel certo numero, corrispondente al volume in cc. che misura l'abbassamento del livello. Nell'altro apparecchio tale inconveniente, che può indurre in errore di valutazione, non si ha. Quest'ultimo, oltre ai vantaggi anzidetti, è più facile ed agevole nella manovra essendo di più piccole dimensioni, ed anche più preciso e sensibile. È per queste ragioni che nelle nostre ricerche gli abbiamo dato senz'altro la preferenza.

***

Iniziamo subito la esposizione della casistica suddivisa in gruppi, sintetizzando alla fine di ognuno di essi le relative deduzioni.

Gruppo I. — *Soggetti normali, con dieta usuale, senza alcuna turba rilevabile dell'apparato digerente.*

Salvo qualche lieve e trascurabile variante individuale, possiamo generalizzare così i caratteri organolettici delle feci: colore marrone oscuro, consistenza dura, ben formate, aspetto omogeneo. Reaz. leggermente acida o anfotera.

Caso I. — H. Roberto. Sviluppo di O_2 catalasico . . . . cc. 7
Caso II. — H. Marcello. » » » » . . . . » 8
Caso III. — Z. Onorato. » » » » . . . . » 3
Caso IV. — D. Iolanda. » » » » . . . . » 5
Caso V. — G. Antonio. » » » » . . . . » 8

Notiamo che per i soggetti di questo gruppo, come del resto per tutti gli altri abbiamo ripetuto almeno tre volte, con un certo intervallo di tempo, le

ricerche, le quali, in generale, sono state effettuate a circa dodici ore di distanza, in media, dal prelevamento delle deiezioni.

Troviamo in questo gruppo valori oscillanti tra 3 e 8 cc. di O_2 catalasico; e questo in analogia con i risultati di altri ricercatori. Notiamo un comportamento caratteristico a proposito del caso primo di questo gruppo; essendo intervenuta in quel soggetto, in seguito a disordini dietetici, una forma acuta gastro-enterica, con dolori e diarrea, la reazione catalasica, ripetutamente eseguita in quel periodo, dette luogo a uno sviluppo di O_2 in ragione di cc. 25.

Inoltre va rilevato che in diversi campioni di deiezioni che subito dopo il prelevamento avevano fornito uno sviluppo medio di ossigeno catalasico di 4-8 cc., mantenuti esposti all'aria per qualche giorno, si notava uno sviluppo di ossigeno che talvolta è arrivato fino a 30 cc.

GRUPPO II. — *Soggetti affetti da amebiasi colica da entamoeba histolityca, clinicamente e coprologicamente accertata.*

CASO I. — Soggetto da più mesi amebiasico, con forme cistiche di entamoeba histolityca nelle deiezioni ripetutamente riscontrate. Caratteri organolettici delle feci: liquide, giallo torbide, poco omogenee. Reazione alcalina; sangue assente (reazione di Adler). Il soggetto in esame è sottoposto ad una dieta lattea e di brodo di carne.

La reazione delle catalasi fecali forniva uno sviluppo intenso di O_2 fin dall'inizio; dopo meno di un'ora si ottenevano cc. 45.

CASO II. — Soggetto ammalato di amebiasi cronica (degente in clinica da circa 5 mesi): reperto di cisti di entamoeba histolityca nelle deiezioni; trattamento terapeutico con la emetina; dieta di latte e brodo di carne.

Deiezioni diarroiche, reazione alcalina, sangue assente alla prova di Adler. Ossigeno catalasico cc. 40.

GRUPPO III. — *Soggetti affetti da esiti di amebiasi colica.*

CASO I. — Soggetto da tempo clinicamente convalescente con reperto di amoeba coli nelle deiezioni; alvo peraltro intensamente diarroico. Trattamento dietetico da convalescente. Caratteri organolettici delle feci: liquide, poco omogenee, colore marrone scuro, intenso odore di putrefazione. Reazione alcalina; sangue alla reazione di Adler assente. La reazione delle catalasi fecali dava uno sviluppo di 15 cc. di O_2.

CASO II. — Soggetto con notevoli disturbi intestinali; reperto di cisti di amoeba coli ripetutamente accertate. Alimentazione lattea. Feci liquide con abbondante presenza di sangue, ben visibile anche all'esame macroscopico, di provenienza emorroidaria. Reazione delle catalasi fecali, cc. 25 di O_2.

Per riassumere i risultati ottenuti nei casi esaminati nei gruppi secondo e terzo, rileviamo che nei due casi in cui era evidente clinicamente la sindrome da amebiasi colica sostenuta dalla entamoeba histolityca, essendo negativa la reazione di Adler e con una netta alcalinità del materiale fecale, si sono ottenuti dei valori di O_2 catalasico molto elevati (cc. 45 e 40). Nei due casi compresi nei terzo gruppo abbiamo invece ottenuto valori molto inferiori (cc. 15 e 25) e questo in rapporto con la quasi completa guarigione della sindrome amebica.

GRUPPO IV. — *Soggetti affetti da ileo-tifo clinicamente accertato con emocultura del bacillo di Eberth positiva e con la prova della siero-agglutinazione positiva per il tifo.*

CASO I. — P. M., soggetto in 55ª giornata nel decorso del tifo; apirettico; stipsi intensa. Vaccino-terapia. Dieta di primo grado (brodo di carne, latte, caffè, marmellate). Caratteri organolettici delle deiezioni: consistenza pastosa, colore marrone chiaro, aspetto

uniforme. Reazione intensamente acida; sangue fortemente presente alla reazione di Adler. La reazione delle catalasi fecali dà un valore di 18 cc. di O_2.

Caso II. — G. I., soggetto tifoso in 26ª giornata; apirettico. Deiezioni di consistenza solida, abbastanza formate ed omogenee; reazione acida; sangue intensamente presente alla reazione di Adler. Dieta di secondo grado (verdura cotta, carne, modica quantità di pane). Reazione delle catalasi fecali 15 cc. di O_2.

Caso III. — N. G., soggetto tifoso in 20ª giornata con elevata temperatura, grave sintomatologia obbiettiva e subbiettiva. Dieta di 1° grado. Deiezioni diarroiche, reazione acida, sangue presente alla reazione di Adler. Reazione delle catalasi fecali 30 cc. di O_2.

Caso IV. — N. L., soggetto affetto da ileotifo in 19ª giornata; elevata temperatura, grave sintomatologia, prognosi riservata.

Deiezioni diarroiche, poco omogenee; non sangue ad un attento esame macroscopico, per quanto la reazione di Adler risultasse intensamente positiva; presenza di abbondanti filamenti di muco. Reaz. fortemente acida. Reazione delle catalasi fecali cc. 35 di O_2.

In sintesi: constatiamo che nei soggetti in piena evoluzione della malattia l'O_2 sviluppato è in notevole quantità (30-35 cc.): mentre nei soggetti in via di remissione o convalescenti le quantità O_2 sviluppate sono di molto inferiori (cc. 15-18).

Gruppo V. — *Soggetti lattanti affetti da enterocolite di natura infettiva.*

Caso I. — Bimbo di 4 mesi. Da circa un mese è affetto da enterocolite infettiva in via di risoluzione; non ha febbre. È trattato con alimentazione mista: latte di donna e babeurre con un quantitativo subnormale. L'esame coprologico rileva quali caratteri organolettici: consistenza semiliquida, colorito giallo sporco, aspetto non omogeneo e filamentoso per evidente presenza di muco; inodore. Reaz. alcalina. Sangue assente alla reaz. di Adler. La reazione delle catalasi fecali dà cc. 18 di O_2.

Caso II. — Lattante di 8 mesi. Da due mesi soffre del disturbo intestinale che ora è in via di lenta risoluzione, per quanto il bimbo, assai defedato nelle condizioni generali, presenti ancora un grave decorso febbrile. Allattamento muliebre associato a babeurre; dieta ridotta. Deiezioni di consistenza pastosa, colore giallo scuro, aspetto filamentoso per notevole presenza di muco, poco digerite, non omogenee, odore di latte decomposto. Reaz. acida; sangue assente alla reazione di Adler. Determinazione delle catalasi fecali cc. 35 di O_2.

In sintesi rileviamo che il primo soggetto convalescente ha dato scarso sviluppo di O_2 (cc. 18) alla determinazione catalasica, mentre il secondo, ancora in evoluzione della malattia, ha fornito una quantità quasi doppia rispetto al primo.

Gruppo VI. — *Soggetti tubercolotici polmonari con transitorie turbe enteriche legate a cause diverse* (errori dietetici, perfrigerazioni, ecc.) *senza lesioni specifiche intestinali accertate.*

Tale gruppo comprende undici soggetti studiati durante il periodo acuto e nelle remissioni dei fenomeni enterici, caratterizzati da dolori addominali, diarrea, lievi movimenti febbrili, ma senza compromissioni notevoli dello stato generale e con le comuni reazioni coprologiche (Adler, Schmidt, Triboulet, Grigaut) sempre negativa la ricerca del bacillo di Koch nelle feci.

Caso I. — N. Maria, di anni 21. Pneumotorace sinistro, clinicamente efficiente, per infiltrato sottoclaveare. Determinazione catalasica: cc. 12 di O_2. Nella stessa malata 15 giorni dopo la remissione completa della sindrome enterica la determinazione catalasica dava cc. 7 di O_2.

Caso II. — P. Ida, di anni 30. T.b.c. fibro ulcerativa destra in corso di pneumotorace. Durante la sindrome intestinale si ottennero 15 cc. di O_2; dopo la cessazione della sindrome cc. 9.

CASO III. — M. Anna, di anni 36. Sclerosi densa dell'apice destro con microcavernule sottoclaveari. Durante le turbe enteriche la determinazione catalasica dava 18 cc. di O_2 dopo 6 cc.

CASO IV. — R. Lucia, di anni 54. Esiti di Pnt. sinistro; infiltrazione sottoclaveare destra in via di regressione. Durante la sindrome addominale si aveva uno sviluppo di O_2 catalasico di 16 cc., dopo 7 cc.

CASO V. — S. Agnese, di anni 25. Pnt. terapeutico bilaterale efficiente a destra. Con le turbe enteriche i valori catalasici erano di circa 20 cc.; cessate queste, si sviluppavano 6-7 cc. circa di O_2.

CASO VI. — Z. Adele, di anni 64. Frenico-exrresi per caverna basale: regressione completa. Insorti i disturbi intestinali si avevano 18 cc. di O_2 catalasico, rimessi questi, il valore era di cc. 5.

CASO VII. — C Paolo, di anni 18. Broncopneumonite del lobo superiore sinistro trattata con pneumotorace terapeutico: regressione della sindrome tossiemica. Verificatesi le turbe gastroenteriche per errori dietetici, ottenevamo un valore catalasico di cc. 30 di O_2; tale valore scendeva peraltro a cc. 8 appena cessata la sindrome intestinale.

CASO VIII. — B. Ferruccio, di anni 32. T.b.c. micronodulare del lobo superiore sinistro, clinicamente silente. Durante i disturbi intestinali l'O_2 catalasico forniva un valore di 25 cc.; cessati i disturbi si ritornava al valore catalasico di 8 cc.

CASO IX. — D. Rodolfo, di anni 16. Pnt. terapeutico destro associato a frenico exeresi. Con l'insorgere di violenti scariche diarroiche le catalasi fecali fornivano un valore di cc. 16; dopo ritornavano a cc. 5.

CASO X. — F. Lucio, di anni 23. T.b.c. fibrosa del lobo superiore destro. Lieve sindrome addominale; catalasi cc. 18 di O_2; passato il disturbo cc. 5.

CASO XI. — D. Alfonso, di anni 43. Pnt. terap. bilaterale per infiltrazione sottoclaveare. Per una transitoria e lieve sindrome intestinale (forse da perfrigerazioni) le deiezioni liquide e indigerite fornivano un valore catalasico di cc. 15, che, dopo la remissione della sindrome, si riducevano a 4 cc.

In sintesi si rileva come in questo gruppo di soggetti la reazione della catalasi fecale, durante il periodo delle disfunzioni intestinali, abbiano dato valori oscillanti dai 15 ai 20 cc. di O_2 mentre dopo qualche giorno dalla regressione della sintomatologia lo sviluppo dell'O_2 catalasico è disceso all'incirca ai valori normali (5-7 cc.).

GRUPPO VII. — *Soggetti affetti da tbc. polmonare e sottoposti ad interventi chirurgici sul torace, con susseguenti turbe persistenti e gravi dell'apparato gastroenterico.*

Le sindromi addominali dei soggetti elencati in questo gruppo (sindromi consistenti in nausee, conati di vomito e vomiti frequenti, anoressia, con conseguente notevole dimagramento e scadimento delle condizioni generali, alvo talora diarroico, talora stittico, astenia, distimia intensa) sono state studiate nel nostro Istituto, e definite da Monaldi come disfunzioni gastroenteriche susseguenti ad interventi chirurgici sul torace (frenico exeresi, toracoplastiche ebastiche). Generalmente questi casi vengono trattati, secondo le indicazioni di Monaldi, con pneumoperitoneo, ottenendosene risultati completi e brillanti anche dopo una sola applicazione.

In questo gruppo che si compone di 7 soggetti, il Pnp. non è stato applicato, per modo che la sindrome è regredita lentamente, spontaneamente, beneficiandosi delle più svariate terapie mediche.

CASO I. — B. Marco, di anni 16. Frenico exeresi sinistra per diffusione micronodulare basale. T.b.c. fibroulcerativa apico-sottoapicale omolaterale. Dopo l'intervento il malato

forniva un valore di O_2 catalasico di cc. 17; tale valore si è mantenuto all'incirca costante per tre esami consecutivi a distanza di quindici giorni l'uno dall'altro.

Caso II. — E. Angelo, di anni 15. T.b.c. ulcerofibrosa del lobo superiore destro trattata con toracoplastica antero-laterale elastica e frenico exeresi. Determinatesi le disfunzioni gastroenteriche post-operatorie, la reazione catalasica fecale forniva un valore di cc. 20 di O_2; avvenuta la remissione di tale sindrome il valore catalasico scendeva al normale, cioè cc. 7.

Caso III. — S. Mario, di anni 23. Toracoplastica anterolaterale elastica totale, con frenico exeresi per infiltrato sottoclaveare sinistro riattivatosi ed evoluto sotto forma di broncopolmonite del lobo superiore. Durante la sindrome addominale postoperatoria si aveva un valore di O_2 catalasico di 18 cc., ripetutamente constatato.

Caso IV. — P. Pietro, di anni 23. T.b.c. ulcerofibrosa sinistra cavitaria, con sinfisi pleurica trattata con toracoplastica anterolaterale elastica totale e frenico-exeresi. Con le turbe gastroenteriche gravi e persistenti l'esame coprologico dava un valore di O_2 catalasico di cc. 30; regredita la sindrome, con il miglioramento delle condizioni generali, si ottenevano soltanto 8 cc. di O_2.

Caso V. — R. Viola, di anni 35. T.b.c. cavernulare cirrotica del lobo superiore S. con sinfisi pleurica, trattata con frenico exeresi. Subito dopo l'intervento, in pieno periodo disfunzionale addominale, il valore catalasico fecale, prima normale, dava cc. 26 di O_2.

Caso VI. — N. Maria, di anni 26. T.b.c. polmonare S. microcavernulare, trattata con toracoplastica anterolaterale elastica totale e frenico exeresi. L'intervento provocava l'immediata insorgenza di gravi disturbi: la reazione delle catalasi fecali dava allora un valore di cc. 18 di O_2, che ad una successiva determinazione si abbassava a cc. 6 in coincidenza della remissione della sindrome.

Caso VII. — T. Anna, di anni 23. T.b.c. ulcerofibrosa del lobo superiore S., trattata con toracoplastica anterolaterale elastica e frenico-frassi.

Anche in quest'ultimo soggetto si doveva lamentare la insorgenza della nota sindrome post-operatoria; le catalasi fecali davano allora un valore di cc. 18 di O_2.

In sintesi: i risultati del dosaggio dell'ossigeno catalasico compresi in questo gruppo, hanno dato valori oscillanti 15-25 cc. di O_2, durante il periodo acuto; in quelli nei quali si è avuta la regressione della sindrome, i risultati si sono notevolmente attenuati con un valore medio normale di 5-10 cc. di O_2. Non dimentichiamo di rilevare che la reazione di Adler, eseguita in tutti gli esami coprologici di tale gruppo, raramente ha dato risultato positivo; la ricerca del bacillo di Koch, nelle deiezioni è stata invece sempre negativa.

Gruppo VIII. — *Soggetti affetti da tbc. polmonare con gravi turbe enteriche da lesioni specifiche accertate.*

I malati che fanno parte di tale gruppo sono 17: gli esami coprologici, in un lasso di tempo di circa 3 mesi, sono stati eseguiti con una media di 3 volte per ogni singolo malato. Circa i caratteri organolettici delle deiezioni possiamo generalizzare così: consistenza liquida o semiliquida, colore marrone scuro, aspetto poco omogeneo per presenza di materiale non digerito, odore intenso di putrefazione. La ricerca del sangue con la reazione di Adler è stata sempre intensamente positiva; il bacillo di Koch nelle deiezioni quasi sempre presente. Di questi soggetti, alcuni sono stati trattati con Pnp. terapeutico (casi 1-12) e gli altri (13-17) con terapia sintomatica.

Caso I. — M. Angelo, di anni 23. Tisi caseosa a tipo broncopneumonico del loro superiore destro. T.b.c. intestinale ulcerativa. Trattamento con Pnp. terapeutico.

Reazioni della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 50; dopo le prime introduzioni cc. 25; dopo circa 2 mesi cc. 8.

Caso II. — G. Adriano, di anni 22. T.b.c. polmonare sinistra ad inizio recente. Caverna nel terzo medio con disseminazione micronodulare anche a destra. Trattamento con Pnp. terapeutico per t.b.c. intestinale ulcerativa.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 35; dopo le prime introduzioni cc. 20; dopo circa 2 mesi c.c 9.

Caso III. — P. Maria, di anni 35. T.b.c. polmonare destra con disseminazione apico-caudale; T.b.c. intestinale ulcerativa. Pnp. terapeutico.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 40; dopo le prime introduzioni cc. 20; dopo circa 2 mesi cc. 16.

Caso IV. — C. Loris, di anni 25. T.b.c. polmonare multicavitaria dei lobi superiori; T.b.c. intestinale ulcerativa. Pnp. terapeutico.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 32; dopo le prime introduzioni cc. 15; dopo circa 2 mesi cc. 7.

Caso V. — S. Vittoria, di anni 21. T.b.c. polmonare essudativa sinistra. Diffusione broncopneumonica bilaterale; T.b.c. intestinale ulcerativa. Trattamento con Pnp. terapeutico.
Reazione delle catalasi fecali: prima delPnp. O_2 catalasico cc. 27; dopo le prime introduzioni cc. 15; dopo circa 2 mesi cc. 7.

Caso VI. — N. Concetta, di anni 32. T.b.c. ulcerocaseosa del lobo superiore S.; Pnp. terapeutico per T.b.c. intestinale.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 40; dopo le prime introduzioni cc. 30; dopo circa 2 mesi cc. 15.

Caso VII. — C. Laura, di anni 23. T.b.c. miliare cronica interstiziale produttiva bilaterale; Pnp. terapeutico per T.b.c. intestinale.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 50; dopo le prime introduzioni cc. 35; dopo circa 2 mesi cc. 4.

Caso VIII. — M. Antonietta, di anni 45. T.b.c. ematogena migrante con sindrome addisoniana con localizzazioni sierose, surrenali, polmonari e intestinali.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 30; dopo le prime introduzioni cc. 15; dopo circa 2 mesi cc. 4.

Caso IX. — R. Carlo, di anni 25. Pneumotorace destro per infiltrato precoce escavato: T.b.c. intestinale ulcerativa.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 48; dopo le prime introduzioni cc. 29; dopo circa 2 mesi cc. 12.

Caso X. — D. Iole di anni 18. Empiema parapneumotoracico settico sinistro: T.b.c. intestinale ulcerativa trattata con Pnp. terapeutico.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 27; dopo le prime introduzioni cc. 15; dopo circa 2 mesi cc. 6.

Caso XI. -- N. Luigi, di anni 32. Tisi cronica cavitaria degli apici. T.b.c. intestinale ulcerativa trattata con Pnp. terapeutico.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 36; dopo le prime introduzioni cc. 14; dopo circa un mese cc. 7.

Caso XII. — L. Cornelia, di anni 31. T.b.c. polmonare bilaterale fibro-ulcerosa dei lobi superiori; Pnp. per T.b.c. intestinale ulcerativa.
Reazione della catalasi fecale: prima del Pnp. O_2 catalasico cc. 27; dopo le prime introduzioni cc. 13; dopo circa 2 mesi cc. 4.

Caso XIII. — O. Zelinda, di anni 25. T.b.c. polmonare bilaterale a tipo fibrocavernulare; T.b.c. intestinale ulcerativa.
La reazione delle catalasi fecali eseguite tre volte a distanza di un mese l'una dall'altra dava i seguenti valori: 1) cc. 47; 2) cc. 43; 3) cc. 50.

Caso XIV. — S. Gina, di anni 19. T.b.c. miliare cronica con focolai ulcerativi a sinistro; T.b.c. intestinale.
Reazioni catalisiche: 1) cc. 34; 2) cc. 29; 3) cc. 27.

Caso XV. — O. Armando, di anni 23. Grossa caverna sottoclavicolare sinistra con disseminazione acinosa in medio-torace; T.b.c. intestinale.
Reazioni catalasiche: 1) cc. 32; 2) cc. 33; 3) cc. 50.

CASO XVI. — G. Ubaldo, di anni 24. Tisi ulcerofibrosa cronica con escavazioni multiple dei lobi superiori; T.b.c. intestinale.

Reazioni catalasiche: 1) cc. 32; 2) cc. 28; 3) cc. 27.

CASO XVII. — S. Rosa, di anni 33. T.b.c. polmonare bilaterale, pluricavitaria; T.b.c. intestinale ulcerativa.

Reazione catalasica: 1) cc. 50; 2) cc. 38; 3) cc. 42.

In sintesi: osserviamo che nei dodici pazienti trattati con pneumoperitoneo (oltre al trattamento terapeutico riguardante le lesioni polmonari), le reazioni della catalasi fecale, praticate prima che fosse istituito il Pnp. davano uno sviluppo medio di 35 cc. di O_2: la reazione di Adler è stata in questa prima serie di esami intensamente positiva. Successivamente, praticato il Pnp. a distanza di 10-12 giorni circa da tale trattamento, abbiamo effettuato la seconda serie di determinazioni ed abbiamo rilevato che con il miglioramento delle condizioni generali, la reazione della benzidina diveniva meno intensamente positiva, mentre i valori dell'O_2 catalasico subivano un abbassamento di circa 10-15 cc., dando perciò un valore medio di circa 24 cc. di O_2. A distanza di circa 2 mesi si effettuava la terza serie di esami e nei dodici malati che in tale periodo di tempo erano molto migliorati clinicamente, riscontravamo quasi sempre assenza del sangue con la reazione alla benzidina, ed un valore medio di O_2 catalasico al disotto dei 10 cc.

Nei cinque malati di questo gruppo, in cui non fu praticato il Pnp. terapeutico, permasero sempre gravi le condizioni generali, e i valori catalasici si mantennero sempre molto elevati (con persistente positività della reazione di Adler e con reperto positivo per il bacillo di Koch nelle feci) nei successivi esami coprologici praticati ad una distanza di un mese circa l'uno dall'altro.

***

Abbiamo successivamente praticato la ricerca del fermento catalasico anche in altri liquidi organici, adoperando la solita tecnica e gli stessi apparecchi già descritti.

Determinazione della catalasi nel sangue in toto. — Abbiamo utilizzato un cc. di sangue prelevato in soggetti normali, e abbiamo visto determinarsi uno sviluppo di O_2 in ragione di cc. 50 ed oltre, dopo poco tempo dall'inizio della reazione.

Tale ricerca è stata più volte ripetuta e in più soggetti, con risultati presso a poco uguali.

Non abbiamo seguito nella tecnica e nella valutazione dei risultati le istruzioni ed i computi consigliati dal Barelli, il quale rapporta la quantità di O_2 ottenuta da 0,001 cc. di sangue al numero dei globuli rossi contenuti in tale quantità di sangue, od anche al valore emoglobinico, ottenendo che egli chiama « indice catalisico-emoglobinico ». A noi non serviva fare confronti differenziali tra il sangue di vari soggetti, come nei suo lavoro il Barelli ha fatto; bensì ci era sufficiente rilevare la intensa reazione catalasica del sangue; inoltre, determinando l'azione catalasica dei singoli elementi componenti il sangue, abbiamo riscontrato che essa non è caratteristica unica degli eritrociti e dell'emoglobina; ma di tutti gli elementi componenti il sangue.

Infatti abbiamo effettuato le ricerche catalasiche nel siero di più campioni di sangue accuratamente centrifugati: effettuato il prelievo di un cc. di detti sieri limpidissimi, con la solita tecnica abbiamo ottenuto un valore medio in cc. di O_2 pari a 20.

Anche il plasma di sangue umano ci ha fornito un valore catalasico di circa 18 cc. di O_2.

Inoltre per i globuli rossi, accuratamente lavati con soluzione fisiologica e centrifugati, previo trattamento del sangue con soluzione all'1,5 % di citrato sodico, si è determinata una reazione catalasica molto intensa, con sviluppo di cc. 35 di O_2. Infine, dalla linfa pericardica del coniglio si è avuto uno sviluppo medio di O_2 catalasico pari a 20 cc.

Abbiamo poi ricercato la presenza ed il comportamento della catalasi con la solita tecnica: 1) nella saliva e ne abbiamo riportato un risultato corrispondente a cc. 12 di O_2; 2) nelle urine, anche in quelle di malati la cui reazione catalasica fecale era stata intensamente positiva e abbiamo dovuto dopo molti tentativi escludere completamente la presenza della catalasi; 3) nel latte di donne puerpere, sterilmente prelevato: abbiamo riscontrato la presenza di uno sviluppo di 12 cc. di O_2 catalasico, (mantenendo lo stesso latte per più giorni all'aria, riscontravamo, accanto ad una reazione divenuta acida, uno sviluppo di O_2 catalasico di circa cc. 30); 4) nel liquido cefalo-rachidiano dove si è avuto uno sviluppo medio di O_2 catalasico pari a 6 cc.

Prima di trarre delle deduzioni dalle nostre indagini premettiamo alcuni concetti d'ordine generale nei riguardi delle catalasi.

Allo stato attuale delle conoscenze enzimologiche si afferma che esse sono fermenti del gruppo delle ossidoreducasi: al pari di tanti colloidi inorganici (sol metallici), catalizzano la scissione di H_2O_2 in H_2 ed O_2 secondo la equazione:



$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

Esse sono presenti in tutti i tessuti e probabilmente hanno un funzione consistente nello attivare la rapida scissione del perossido di idrogeno, tossico, il quale si forma nelle ossidazioni intraorganiche.

Rigoni ha osservato che varia assai nelle varie specie di sangue animale l'azione tossica del perossido di idrogeno per le emazie, e precisamente varia inversamente al contenuto in catalasi nel sangue; questo fatto appoggerebbe l'ipotesi dell'azione difensiva da questo enzima esercitata rispetto al perossido di idrogeno che si origina nelle cellule come prodotto della respirazione aerobia.

La teoria del Wieland, difatti, ammette una grande importanza alla funzione delle catalasi: siccome nella respirazione aerobia il primo termine della combinazione dell'idrogeno con l'ossigeno è il perossido di idrogeno, dato che questo elemento è altamente tossico e quindi turberebbe profondamente la integrità chimica del protoplasma, così debbono esistere enzimi acceleranti la scissione di H_2O_2 in H_2O ed O_2.

Anche le perossidasi, che pure sono fermenti del gruppo delle ossidoreducasi, liberano dall'acqua ossigenata l'ossigeno allo stato atomico, a differenza delle catalasi, secondo la seguente equazione:



$$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O$$

Barelli afferma che la possibilità per differenziare la funzione delle catalasi da quella delle perossidasi è fornita:

1 dalla concentrazione del substrato: infatti una concentrazione dell'H_2O_2 all'1 % o anche al 3 % è preferibile per deprimere (non sopprimere) l'azione perossidasica;

2) dalla concentrazione idrogenionica del mezzo ambiente in cui il fer-

mento in esame viene ad agire; infatti si è dimostrato che l'optimum del pH per le catalasi è uguale a 7, mentre quello per la perossidasi varia da 3 a 5.

L'enzimologia insegna inoltre che tutti i tipi catalasici sono inattivati a 65 gradi di temperatura, quelli umani sono inattivati a 45 gradi.

Osserviamo a questo proposito che ci è accaduto effettivamente di constatare, nelle nostre esperienze, come il riscaldamento a 45 gradi sia stato sufficiente per non avere più sviluppo di gas, mentre in precedenza l'ossigeno si sviluppava in grande quantità: il rilievo di tale fatto ci è parso di notevole interesse come prova ulteriore che nelle nostre esperienze abbiamo saggiato effettivamente l'azione delle catalasi.

I raggi ultravioletti distruggono rapidamente le catalasi; non così i raggi Roentgen.

Altre sostanze esercitano un'azione catalitica sulla H_2O_2; gli joni di jodio, il biossido di manganese, l'idrato ferrico; senonchè tale azione accelerante la ossidazione è di entità trascurabile in confronto a quella delle catalasi.

Le ricerche dello Jacoby hanno determinato le condizioni nelle quali taluni bacteri, per esempio protei, allevabili in terreni sintetici semplici, ed a ben nota composizione chimica, possono fabbricare ureasi e catalasi: questa constatazione potrebbe forse spiegare l'aumento dello O_2 catalasico determinatosi in deiezioni conservate all'aria per più giorni, con conseguente rigoglioso sviluppo della flora fecale. Fra i tessuti dell'organismo umano quello che maggiormente risulta provvisto del potere catalitico nei riguardi dell'acqua ossigenata è il sangue; ma anche in assenza di sangue si possono avere alti valori di O_2 catalasico, così come anche noi abbiamo potuto osservare: in tal caso bisogna pensare ad una genesi extraematica della catalasi.

Hemp ed Andersen, e dopo essi molti altri autori, hanno affermato che la intensa reazione catalasica, in casi di ulcerazioni della mucosa intestinale da ileotifo, tbc. intestinale ulcerativa, amebiasi colica, ecc.) è determinata dai leucociti che col sangue fuoriescono dalla ulcerazione, e, unendosi al materiale fecale, conferiscono a questo una elevata attività catalitica; d'altra parte Borghese afferma che l'origine dei leucociti si deve ritrovare nella infiltrazione intensa, che si verifica quale reazione umorale in corrispondenza della ulcerazione, a carico delle pareti intestinali.

Ci sembra ovvio osservare che, anche ammesso che tali elementi, come tutti gli altri componenti del sangue, abbiano notevole capacità catalitica, è impossibile poter affermare che, data la presenza di una ulcerazione, soltanto leucociti possano fuoriuscirne e non altri elementi del sangue, anch'essi dotati di funzione catalitica.

Barelli ha approfondito le sue indagini sul comportamento dell'indice catalasico del sangue umano, indice catalasico da lui creato mettendo in rapporto la quantità di ossigeno sviluppato da cc. 0,005 di sangue (numero catalasico) con il numero dei globuli rossi in tale quantità di sangue contenuti o, meglio con la percentuale di emoglobina: tale rapporto egli chiama « indice catalasico-emoglobinico ».

Riferiamo qualche valore dell'indice catalasico emoglobinico di Barelli:

anemia perniciosa: I. C. E.: 84 %;
anemia secondaria: I. C. E.: 65 %;
convalescenza di polmonite: I. C. E.: 55 %.

Ma la serie di ricerche da noi effettuate sul sangue « in toto » e suoi suoi

singoli componenti, ci permette di osservare che l'indice catalasico- emoglobinico creato da Barelli non può fornire un valore preciso nella determinazione catalasica del sangue, giacchè con tale rapporto non si viene a prendere in considerazione la reazione catalasica fornita rispettivamente e dal siero e dai leucociti e dalle proteine del plasma, la quale reazione come abbiamo visto non è certo di entità trascurabile.

Sono citati da Barelli anche gli studi di Zeile ed Hellstrom che hanno rilevato spettrofotometricamente il rapporto tra catalasi e ferro legato all'ematoporfirina.

Ad ogni modo dobbiamo dire che l'importanza delle catalasi è convalidata dal fatto che, pur essendo esse state scoperte da poco più di un secolo già a circa 700 si calcolano i lavori di chimici, biologi e medici, intesi a chiarirne il significato biologico e fisiopatologico, a tutt'oggi ancora oscuro: tanto che Morgulies come induzione dice che « nella fiamma rappresentata dai processi ossidativi, le catalasi potrebbero rappresentare il fumo che cambia secondo la qualità e non secondo la intensità delle combustioni ».

Barelli, iniziando il suo lavoro con le parole di Furth, che cioè non solo allo stato attuale delle nostre conoscenze non sappiamo nulla di certo sulle catalasi, ma non sappiamo se spetti loro un profondo significato fisiologico o se esse non rappresentino piuttosto qualcosa di causale e di secondaria importanza, alla fine delle sue esperienze conclude che « un fermento il quale è contenuto nel sangue in quantità tale da poter sviluppare in vitro, e perciò in condizioni meno favorevoli che in vivo, per ogni cc., da 6 a 12 litri di ossigeno, non dovrebbe essere qualcosa di causale e di secondaria importanza ».

« Nel problema delle catalasi — è sempre Barelli che scrive — non possiamo che precisare numericamente dei fenomeni che ignoriamo; ma il pervenire ad una precisazione numerica soddisfacente può spianare la via alla comprensione del fenomeno oscuro ».



Volendo ora trarre qualche conclusione dalle ricerche da noi effettuate sulla reazione catalasica delle deiezioni degli svariati gruppi di soggetti e dei vari controlli da noi esaminati, dobbiamo constatare che tali fermenti debbono considerarsi presenti in tutte le deiezioni fecali sia di soggetti sani che di soggetti malati; ma nei primi lo sviluppo di ossigeno è assai modesto, mentre nei secondi bisogna distinguere se esistono lesioni ulcerative intestinali, sia di natura specifica o non, nei quali casi lo sviluppo di O_2 catalasico raggiunge valori assai elevati. E questi tanto più elevati (raggiungendo anche i 50 cc.), quando si tratta di lesioni ulcerative tubercolari; mentre valori un poco più bassi si hanno per lesioni ulcerative amebiasiche, tifiche ecc. In queste forme abbiamo potuto notare un ritorno verso la norma quando la sintomatologia acuta va regredendo e il paziente entra in convalescenza; probabilmente in analogia con il progressivo integrarsi delle discontinuità del tessuto intestinale.

Una analoga diminuzione dello sviluppo di ossigeno si verifica nelle ulcerazioni intestinali di origine tubercolare durante e dopo il trattamento con pneumoperitoneo, forse in rapporto al miglioramento della funzionalità e al

tentativo di riepitelizzazione delle ulcerazioni intestinali osservato anatomopatologicamente in soggetti sottoposti a tale terapia (Monaldi, Besta).

Nei soggetti affetti da tubercolosi polmonare senza lesioni anatomiche intestinali, nella evenienza di disfunzioni gastro-enteriche per disordini dietetici o come sequela di interventi toracici si osserva che lo sviluppo dell'ossigeno catalasico, pur essendo aumentato, non raggiunge mai cifre elevate come quelle inerenti alla presenza di ulcerazioni specifiche o aspecifiche.

Se ne deduce che la quantità dell'ossigeno sviluppato, e quindi della reazione catalasica, è in diretto rapporto con la presenza di lesioni ulcerative intestinali, e probabilmente anche di reazioni infiammatorie aspecifiche, come è stato possibile osservare in soggetti normali dopo disordini dietetici che provocarono un risentimento intestinale a base diarroica.

È possibile anche, dalle nostre esperienze, rilevare che una intensa reazione catalasica è in rapporto con lo stato febbrile; e tale correlazione risulta spiegabile tenendo presente che le catalasi sono intimamente legate ai processi ossidativi intraorganici.

Talchè, sintetizzando questo nostro studio sul comportamento delle catalasi fecali possiamo affermare che:

1) i fermenti catalasici sono presenti nel sangue in toto, nel plasma, nel siero, nelle emazie, nei leucociti, nella saliva, nel latte, nel liquido cefalorachidiano e nelle feci normali e patologiche;

2) nelle feci di soggetti normali a dieta usuale l'O_2 catalasico raggiunge i cc. 5-9, purchè l'esame venga praticato entro 10-12 ore dall'emissione delle deiezioni;

3) nelle forme ulcerative intestinali di natura non tubercolare, cioè in soggetti affetti da amebiasi colica, ileotifo, enterocolite, lo sviluppo catalasico dell'ossigeno raggiunge valori elevati (20-40 cc.) quando la sintomatologia è nel suo periodo di acuzie;

4) nelle turbe gastroenteriche, senza apparenti lesioni anatomiche, sia per disordini dietetici e per disturbi funzionali post-operatori, in soggetti con tubercolosi polmonare, lo sviluppo dell'O_2 catalasico si mantiene entro limiti modesti (cc. 12-18);

5) nelle forme tubercolari dell'intestino chiaramente conclamate, in soggetti con tubercolosi polmonare, lo sviluppo catalasico dell'ossigeno raggiunge costantemente alti valori (cc. 40-50).

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento delle catalasi fecali nei sani e in soggetti affetti da turbe enteriche di natura funzionale e infettiva varia riscontrando massimo sviluppo di ossigeno catalasico in forme ulcerative intestinali, particolarmente in quelle tubercolari. La ricerca del fermento catalasico ha dato inoltre esito positivo, con valori di grado diverso, oltre che nel sangue in toto, nel plasma, nel siero, nelle emazie, nei leucociti, nella saliva, nel latte e nel liquido cefalo-rachidiano.

BIBLIOGRAFIA.

Barelli L. *La determinazione quantitativa dei fermenti catalasici.* Diagnostica di laboratorio, vol. IV, 1936.

Besta B. *Lotta contro la tbc.*, n. 4, 1936.

BORGHESE A. *Le catalasi fecali nell'amebiasi intestinale e loro variazioni in rapporto alla terpaia.* Il Policlinico, Sez. pratica, n. 19, 1937.
CATI L. *Disfunzioni gastroenteriche nelle enteriti tubercolari e successive modificazioni. Lotta contro la tbc.*, n. 2, 19234.
CAPUANI G. F. *Il comportamento delle catalasi fecali nella diagnosi differenziale delle enteriti in genere e di quelle tbc. in ispecie.* Medicina internaz., n. 9 1935.
CONTARI. Citato dal BARELLI.
FURTH. Ibid.
KOEPPE. Ibid.
JUSATZ. Ibid.
JACOBY. Citato dal RONDONI.
KEMP et ANDERSEN. Ibid.
MONALDI V. *Il pneumoperitoneo terapeutico nel trattamento della t. b. c. intestinale.* Lotta contro la t.b.c., 1932.
ID. *Perturbamenti funzionali susseguenti ad interventi operatori sull'emitorace sinistro e loro trattamento.* Lotta contro la t.b.c., nn. 9-10, 1934.
MONALDI, SISTI, CATI. *Rapporti funzionali tra torace e addome. Prima serie di ricerche sperimentali.* Lotta contro la t.b.c., 1934.
ID., ID., ID. *Rapporti funzionali tra torace e addome. Seconda serie di ricerche sperimentali.* Lotta contro la t.b.c., 1934.
ID., ID., ID. *Rapporti funzionali tra torace e addome. Le ripercussioni della depressione pleurica nel cavo addominale.* Lotta contro la t.b.c., n. 1, 1935.
MONALDI, SISTI. *Su alcune applicazioni del pneumoperitoneo in terapia.* Forze sanitarie, n. 22, 1935.
MORELLI. *Il pneumoperitoneo in terapia* Atti V Congresso Nazionale lotta contro la t.b.c., Roma, 1935.
MORGULIES. (Citato dal BARELLI).
PIROLLI. *La catalasi fecale nella diagnosi della t.b.c. intestinale nei tub. polm.* Il Policlinico, Sez. Prat., n. 50, 1936.
RONDONI P. Trattato di biochimica U.TE.T., Torino.
SISTI e CANOVA. *Un nuovo apparecchio gassometrico.* V. Congresso Nazionale per la lotta contro la t.b.c., Roma, 1935.
SISTI M. A. *Su alcune caratteristiche cliniche della t.b.c. intestinale.* Croce Rossa, 1936.
ID. *Saggi di funzionalità intestinale nelle enteriti specifiche prima e durante la terapia con pneumoperitoneo.* Comunicaz. alla Sez. Laz. per la lotta contro la t.b.c., 1933.
ID. *Ulteriore contributo clinico funzionale allo studio della t.b.c. intestinale e al suo trattamento con pneumoperitoneo.* Riv. di Patol. e Clin. della t.b.c., 1934.
ID. *Il pneumoperitoneo nella terapia dei perturbamenti funzionali susseguenti ad interventi sul torace.* Rinnovamento medico, 1936.
ZEILE e HELLSTROM. (Citato dal BARELLI)
WIELAND. (Citato dal RONDONI).

IV.

Policlinico Umberto I - VIII Padiglione
diretto dal Prof. A. Carducci.

Azione terapeutica del veleno di cobra,

Dott. Giuseppe Fabbri, aiuto medico.

L'impiego del veleno dei serpenti come analgesico risale a moltissimo tempo; se ne trovano traccie nell'antica farmacopea indù e nell'antica indiana omeopatica, però la sua azione terapeutica e farmacologica non fu mai studiata in modo completo.

Nel corso di questi ultimissimi mesi l'attenzione del mondo scientifico è stata attirata da lavori di grande importanza, i quali mettono in luce l'azione del veleno di cobra nelle algie ribelli e particolarmente in quelle provocate da tumori inoperabili.

Ho creduto perciò opportuno portare il contributo della mia modesta esperienza riassumendo quanto è stato scritto in proposito ed i risultati da me ottenuti nei casi studiati.

Il cobra si trova in India, nella Concincina e nell'Africa del sud. La dose di veleno mortale per gli animali è di 15 mmg.; le dosi terapeutiche sono minori. Calmette ritiene già forte la dose di 1/10 di mmgr., che però abitualmente viene impiegata senza inconvenienti. Negli esperimenti e nelle cure terapeutiche si sono usati vari procedimenti, alcune volte è stata impiegata l'unità topo, altre volte l'unità fisiologica e l'unità ponderale.

L'unità topo è data dalla quantità di veleno sufficiente ad uccidere in sette ore un topo del peso di gr. 20.

L'unità fisiologica corrisponde al quinto della dose minima di veleno capace di diminuire la pressione arteriosa intracarotidea, di un coniglio del peso di tre Kg. di tre cm. di mercurio.

L'unità ponderale è più facile ad essere dosata; tale procedimento è stato soggetto a critiche perchè il veleno raccolto nelle foreste allo stato libero è più attivo di quello degli animali coltivati e inoltre perchè il veleno sottratto dopo una prima volta è meno efficace, come meno velenoso il secondo morso del serpente stesso. Si è dato però la preferenza all'unità ponderale, anche perchè secondo le recenti esperienze, si è dimostrato che il potere tossico del veleno è differente dal suo potere ipotensivo.

Secondo le qualità del veleno una unità topo corrisponde a 1/50 a 1/100 di milligrammo. L'unità fisiologica corrisponde a 1/100 di milligrammo.

Secondo Boulanger (Catalogne of Suakes, British Museum di London) i serpenti possono essere classificati come segue:

1) Colubridi: Cobra (Naia tripudians); Naia nigricollis; Bungarus Coeruleus; Heplocephalus variegatus.

2) Viperidi: Viperini, Deboia (Vipera), Crotali.

AZIONI FISIOFARMACOLOGICHE DEL VELENO DI SERPENTE.

1) *Potere emolitico.* — I veleni dei serpenti sono tutti emolitici ma a dosi variabilissime. Le variazioni di temperatura influiscono sulla rapidità dell'emolisi. Il potere emolitico è più intenso per i veleni dei colubridi e meno per quello dei viperidi. Il veleno di cobra ha un'azione risolvente rapida. S. Kyes ha mostrato che il principio attivo nell'emolisi è la lecitina, la quale non avrebbe se non la funzione complementare. Si possono ottenere sieri anche emolitici generici, il che fa pensare che le emolisine dei diversi veleni siano di natura pressochè identica.

2) *Potere coagulante.* — Certi veleni producono quasi sempre la coagulazione del sangue in vivo e in vitro, altri al contrario non lo producono giammai.

Il Noc ha visto che i colubridi non coagulano mai il sangue in vitro, nè il plasma clorurato, ossalato o citrato, nè il sangue reso incoagulabile per l'estratto di sanguisuga. Al contrario i veleni, dei viperidi sono pressochè tutti coagulanti. Vi è insomma una netta differenziazione fra i diversi veleni dal punto di vista del loro potere coagulante; questa differenziazione parrebbe essere in ragione inversa del loro potere emolitico.

3) *Potere proteolitico.* — Tutti i veleni di serpenti possiedono un'azione proteolitica variabile sulle sostanze albuminose coagulate dal calore. La loro azione fibrinolitica esplica un'azione importante nei fenomeni di incoagulabilità del sangue in seguito all'azione del veleno. (Alla fase di coagubilità del sangue segue una fase d'incoagulabilità). Le sostanze proteolitiche ed anticoagulanti dei veleni sono distrutte dal calore a 90°. Le emolisine e le antiemolisine non hanno alcuna correlazione con i fenomeni di coagulazione e di anticorpi.

4) *Neurotossine.* — Allorchè si inietta sotto la pelle di animali sensibili una dose mortale di diversi veleni si osservano fenomeni differenti a secondo la specie.

I Colubridi uccidono per azione neurotossica e paralisi bulbare senza provocare altri fenomeni locali che un poco di edema al punto di inoculazione.

I viperidi producono invece dei fenomeni violenti nei tessuti: emorragie diffuse in tutti i punti in cui si è diffuso il veleno, apposizione più o meno estesa di un escara seguita da una vera e propria digestione dei tessuti e perdita di sostanza considerevole.

I veleni dei viperidi (e fra questi rientra il crotalo) possiedono dunque una proprietà che li differenzia nettamente dagli altri veleni: è quella che viene chiamata proprietà emorragica. Si può arrivare a liberare i veleni di tutte le sostanze emorragifere con il calore a 80°. Per centrifugazione si separano le sostanze coagulate e si ottengono soluzioni limpide che contengono neurotossine giacchè queste non sono distrutte che alla temperatura di 100°.

I veleni di crotali non posseggono neurotossine o sono provvisti di una neurotossina estremamente leggera.

I veleni di serpenti posseggono ancora altre proprietà (*citolitiche, leucolitica, agglutinante, amilolitica*) ancora poco conosciute.

⁂

Le prime ricerche su di una lunga serie di osservazioni fisiologiche dei veleni del cobra e dei crotali, sono recenti e legate ai nomi di Taguet e Monaelesser, Laignel-Lavastine e Korressios

Laignel-Lavastine e Korressios nella seduta del 24 febbraio 1933 della Société Médicale des Hôpitaux comunicando le loro prime osservazioni sulle algie dei cancerosi hanno creduto di poter sostenere:

1) Che il veleno di cobra esercita un'azione analgetica potentissima che permette di sopprimere la morfina in malati di cancro inoperabile. Che la sua azione è più duratura di quella della morfina e che in genere una iniezione ogni 8-10 giorni è sufficiente per mantenere gli ammalati senza dolore.

2) Il veleno di cobra impiegato alla dose di 1/10 di mmgr. provoca nella maggior parte dei casi fenomeni di riattivazione passeggera del dolore seguiti da sedazioni. Questa riattivazione è indice dell'attività del prodotto.

In seguito all'Accademia di Medicina Monaelesser e Taguet, presentati dal prof. Gosset, comunicarono i risultati su una statistica di 115 casi trattati fin dal 1930 impiegando una formula di preparazione fatta sotto le direttive di Calmette. Si trattava di una soluzione di 1/80.000 da iniettarsi in dosi progressive, partendo dall'unità-topo, cioè la dose minima tossica per un topo di 20 gr. Non fu fatta nessuna selezione di malati: furono presi casi gravi operati di recente, oppure operati da molto tempo, con o senza recidiva, casi inoperabili, ammalati trattati con raggi o con radio, senza alcun successo, cancri visibili o cancri addominali o toracici. I due autori riferirono che quasi sempre portarono una diminuzione delle sofferenze; in molti casi potettero ottenere una stabilizzazione di parecchi mesi, in qualche caso fu possibile ottenere delle regressioni e qualche volta anche cicatrizzazione completa.

Delezenne, Ledebt e Fourneau hanno dimostrato con importanti lavori, che il veleno di cobra è una diastasi, i cui effetti vengono principalmente esercitati sui fosfatidi, quali la lecitina del giallo d'uovo, e sulle nucleine cellulari. Agendo sulla lecitina il veleno provoca la formazione di una sostanza emolitica, la *lisocitina*, la quale altera i leucociti, le cellule epiteliali e quelle dei diversi organi. In dose appropriata li scioglie.

Il veleno di cobra a contatto con le cellule cancerose libera, specialmente a spese dei nuclei cellulari, dei prodotti nocivi delle cellule. Questa osservazione fu il punto di partenza dei recenti lavori di Calmette, Saenz e Costil.

Il veleno di cobra, come si è detto è una diastasi il cui effetto si esercità principalmente sui fosfati, quali la lecitina del giallo d'uovo o quella del siero o sulle nucleine cellulari. Agendo sulle lecitine per esempio il veleno provoca la formazione di una anidride dell'etere palmitico fosfoglicerico della colina chiamato lisocitina. Questa sostanza, solubile in acqua, è fortemente emolitica per tutti i sangui. È una citolisina che distrugge i leucociti, le cellule epiteliali, le cellule di diversi tessuti ed organi; essa altera in vitro le cellule del cervello, fegato, reno, e se la dose è sufficiente, essa li distrugge.

Come spiegare l'azione del veleno di cobra sulle algie? Non si possono che fare delle ipotesi; la più probabile è basata sulla nostra conoscenza dell'affinità particolare che possiede questo veleno per certi fosfatidi, che entrano nella costituzione della cellula nervosa, ed in particolare per la lecitina. Dai lavori di Kyos sulla cobralecitina e quelli più recenti di Delazenne con la Ledebt sulla lisocitina, diastasi del veleno e delle nucleine, si sa che questa idrolizza la lecitina di uovo di pollo. Si può così ammettere che il veleno di cobra a contatto con la cellula nervosa, e a dosi inframortali, entra in combinazione con i fosfatidi (lecitine) di queste cellule, formando un com-

plesso (veleno + lisocitina) che sopprime la sensibilità al dolore, senza nuocere alla conducibilità motrice.

È necessario intrattenerci brevemente su questo complesso e sulla sua formazione biologica e biochimica.

Mantenendo preferibilmente a 50° per un'ora gr. 0,001 di veleno di cobra disciolto in 10 cc. di emulsione di giallo d'uovo, (un giallo d'uovo del peso di gr. 20 emulsionato con quanto basta di siero fisiologico per ottenere 50 cc.) si raccoglie dopo la purificazione successiva, una sostanza cristallina grassa, solubile nell'acqua distillata tiepida che rappresenta la lisocitina di Delezenne.

Questa sostanza, etere palmiticofosfoglicerico della colina (Delezenne e Fourneau) risulta dallo sdoppiamento del giallo d'uovo sotto l'azione della diastasi (fosfodiastasi) che fa parte integranate delle particelle proteino-tossiche del veleno. Questa lisocitina che non riconferma alcuna traccia di veleno è estremamente citotossica e citolitica, ma questi due poteri possono essere completamente inibiti dal colesterol seguendo le proporzioni più stabilite dalla Ledebt. Essa mettendo dei pesci nell'acqua con l'aggiunta di 1/50.000 di lisocitina constatò che questi pesci morivano entro 55 minuti ad un'ora; se però si aggiungevano 6 mmillig. di colesterol sopravvivevano alle 24 ore. Al contrario una soluzione di lisocitina (1/20.000) con l'aggiunta di 6 milligr. di colesterol uccideva i pesci entro 12-15 ore. Vi è, dunque come ha stabilito l'autore, un raccordo ponderale che interviene tra le due sostanze precipitate, sia per la vita che per la morte, ed in quest'ultimo caso gli animali tutti presentavano una desquamazione intensa dovuta al potere citolitico dei fosfatidi (lisocitine).

Da questo breve suesposto si potrebbe ammettere una ipotesi parallela alla opinione scientifica ammessa da Calmette e cioè:

Che la lisocitina, prodotto di sdoppiamento della licitina, può formarsi in presenza del colesterol della cellula nervosa. D'altra parte la colesterina non preesiste a dosi variabili nel giallo d'uovo che la sua lecitina ha perduto? Per conseguenza la lisocitina prende origine in vitro a contatto dello sterol o sterina che vi è portata dall'emulsione dello giallo d'uovo stesso. In questo giallo, con l'aiuto della reazione di Liebermann è facile di caratterizzare la presenza di colesterol, che si ritrova d'altronde anche nella lisocitina quando questa è incompletamente modificata. Ora se ammettiamo la sola presenza di veleno + lisocitina nella cellula nervosa, questo fosfatide potrebbe generare una lisi cellulare. Nei casi delle nostre iniezioni (0,5 cc. all'1/80.000 del veleno o a una dose superiore) il veleno di cobra deve incontrare nel suo percorso il colesterol cellulare o sanguigno, essere assorbito da questo sterol e formare da ultimo l'associazione veleno + lisocitina + colesterol, sostanza infine spogliata del potere citolitico, secondo le proporzioni che sono intervenute per gli ultimi due corpi.

Se il complesso veleno + lisocitina + colesterina si forma nella cellula nervosa ha esso potere antalgico? Ci sembra che nulla possa opporsi a questa interpretazione che tiene conto simultaneamente del potere antalgico del complesso veleno + lisocitina (opinione di Calmette) e del potere anticitolico del colesterol aggiunto a questo complesso. L'avvenire si incaricherà senza dubbio di dimostrare e spiegare il meccanismo intimo dell'azione analgesica del veleno di cobra, ma nulla ci impedisce di supporre l'esistenza, nella secrezione della ghiandola del veleno, di una sostanza anestetica di

origine glandolare, che spiegherebbe la rapidità del veleno stesso ed i fenomeni di intorpidamento che seguono, ad es. alle iniezioni di alte dosi.

Vicino all'azione analgetica del veleno di cobra, si osserva pure un'azione sullo stato generale degli ammalati che evolvono verso la cachessia cancerosa, poichè questo sembra subisca, se non una regressione, almeno un periodo di arresto molto spiccato. Si sa che i veleni sono dei tonici e questa conoscenza è suscettibile di ispirare da sola la benefica trasformazione dello stato generale dei soggetti trattati.

Riguardo all'altra proprietà del veleno di cobra sulla guarigione dei tumori non sembra che possa modificare il terreno canceroso umano. Può invece detto veleno portare una modificazione nel Ph sanguigno aumentando l'attività ed influenzando così biochimicamente il terreno canceroso. A sostegno di tale ipotesi vi è l'esperimento che iniettando una soluzione acquosa al 2 % di cloruro di ammonio si può rimuovere verso l'acidità il Ph sanguigno del topo portatore di un sarcoma di Iensen. Molti esperimentatori hanno osservato che esiste nel cancro umano una variazione del Ph sanguigno verso l'alcalosi, ammettendo che si può influenzare l'evoluzione dei tumori cambiando le reazioni tumurali verso l'acidità. Linton e Poindexter hanno dimostrato che si può modificare la riserva alcalina del sangue verso l'acidità nei ratti ai quali si inietti (per via peritoneale) una soluzione acquosa al 2 % di cloruro di ammonio.

V. Baroni e Gomsia hanno esperimentato su due serie di ratti a cui erano stati iniettati il sarcoma di Iensen; questi AA. hanno riportato una statistica di guarigioni del 60 % con le iniezioni di cloruro di ammonio e hanno registrato il 33 % di guarigioni di animali trattati con il semplice aiuto di iniezioni sottocutanee. Nei casi con trattamento per via endoperitoneale i ratti guarirono senza alcuna eccezione. Per il fatto che tali animali si mostrarono refrattari ad ulteriori innesti del sarcoma tali AA. sono del parere che provocando un abbassamento dell'alcalosi verso l'acidità si stabilirebbe, per un meccanismo fino all'allora sconosciuto, una specie di immunità definitiva. In tale processo biochimico sarebbe il ione cloro che interviene come agente acidificatore.

Tornando al veleno di cobra, se esso agisce con il medesimo meccanismo sul Ph sanguigno, questa acidificazione non potrebbe realizzarsi in vivo che attraverso la via nervosa per l'intermezzo del pneumogastrico e delle sue tre branche che presiedono il fegato, che si considera l'organo regolatore dell'equilibrio acido-basico.

Le ricerche di Calmette, Sanes e Costil hanno dimostrato che il veleno di cobra a contatto con le cellule cancerose libera dei prodotti fortemente nocivi per queste cellule.

Le esperienze sui cancri spontanei e i risultati sugli animali dovevano portare qualche luce su questo argomento. Le esperienze di Calmette e dei suoi collaboratori hanno dimostrato chiaramente che i veleni di cobra esercitano sull'adenocarcinoma spontaneo o innestato nel topo un effetto curativo indubitabile. Iniettato nel tumore stesso in dosi ripetute corrispondente al 1/10 della dose mortale, esso provoca la fusione, la sua eliminazione all'esterno od il riassorbimento totale in 15-20 giorni. Tali sono i fatti riferiti e controllati sperimentalmente. Da ciò però, essi soggiungono, non si cerca certo trarre deduzioni e cioè che ciò che riuscì a guarire l'adenocarcinoma dei topi debba guarire anche i cancri umani che sono così differenti, infinita-

mente complessi e vari. Può darsi che la terapia anticancerosa trovi in questo prodotto un prezioso aiuto alla chirurgia, al radio ed ai raggi X (1).



L'immissione del veleno deve essere preferibilmente fatta nei muscoli; si deve temere l'immissione nelle vene. Lasciando da parte le dosi infinitesimali, già da tempo in uso nella medicina omeopatica, le dosi negli studi recenti vanno da 1/100 a 1/10 di milligr. a seconda dello scopo che si vuole ottenere. *L'azione del veleno non è cumulativa.*

Ad iniezione di veleno di cobra possono seguire fenomeni di reazione locale e generale; è stata inoltre studiata l'azione sul bulbo, sul sangue e sul liquor, sui muscoli striati e sulle fibre lisce, sul sistema nervoso, sul sistema vasale, ecc. Bouché e Hustin nelle loro esperienze sull'uomo con dosi variabili da 1/20 di milligr. a 1 milligr. non ebbero reazioni locali o generali nel 10 % dei casi; negli altri casi reazioni locali immediate o tardive o reazioni generali: spesso notarono associazione di tali fenomeni. Localmente si può verificare dolore, gonfiore, arrossamento e impotenza funzionale; tali fenomeni però cessano in breve tempo ed ogni inconveniente li esaurisce in uno o pochi giorni. Può insorgere febbre e qualche volta sono stati descritti eritemi generalizzati, edemi diffusi, adenopatia; però non superando la dose di 1/10 di milligr. e preferendo la via endomuscolare alla sottocutanea, tali inconvenienti ricorrono eccezionalmente. Nella letteratura è descritto un caso umano di sincope per iniezioni di 1 milligr. di veleno. La dose mortale provoca negli animali sintomi gravi bulbari, bradicardia, apnea ed ipotensione.

La coagulabilità del sangue nel breve tempo aumenta, però dopo, per precipitazione del fibronogeno, diminuisce. La resistenza globulare è in rapporto col potere emolitico del veleno. I fatti emorragici che sono stati alcune volte descritti non sono in contrasto con l'osservazione fatta di un'azione *antiemorragica del veleno;* l'epistassi che si può avere è in rapporto con la diminuita coagulabilità del sangue: l'azione antemorragica invece si esercita per un'azione vasocostrittrice iniziale sui capillari e in soggetti in cui il tempo di coagulazione non è diminuita. Subito dopo l'iniezione si riscontra per lo più leucopenia che dura 30-60 minuti, a cui segue un aumento dei corpuscoli bianchi.

Il Ph sanguigno per lo più aumenta; la riserva alcalina non si modifica o diminuisce in modo passeggero. Sul sistema muscolare striato non è stata notata alcuna azione. Nel Parkinson si è avuto un aumento passeggero della contrattura muscolare. Qualche volta nei casi da me studiati abbiamo notato contrazioni fibrillari della durata di pochi minuti nella sede dell'iniezione. Sulle fibre muscolari liscie si può avere all'inizio una contrattura; infatti si

---

(1) R. A. Bullrich (Clin. Medica, Buenos Aires, 1937) ha esperimentato il veleno di cobra come analgesico nell'angina pectoris e ha ottenuto risultati favorevoli attribuibili all'azione analgesica sulle terminazioni nervose e sul plesso nervoso periarteriale, comparibili all'azione della simpaticectomia periarteriosa.

Koressios (Bruxelles-Médical, 1937) ha notato che in vari casi di tubercolosi cronica a localizzazioni varie, il veleno di cobra, non filtrato, ha provocato una diminuzione permanente, ora passeggera della temperatura, nella maggioranza dei casi.

Il veleno di cobra agisce probabilmente per la sua azione dilatatrice o per una eccitazione del metasimpatico favorendo l'eliminazione delle tossine.

può notare all'esame del fondo dell'occhio le arteriole contratte. Tale contrattura può spiegare la comparsa della diarrea verificandosi qualche volta subito dopo l'iniezione. A carico del sistema nervoso da esperienze praticate sui conigli, si è osservato cromatolisi degli elementi nervosi, con degenerazione regolare delle cellule, non lesioni infiammatorie vascolari. Calmette e Koressios riferiscono ambedue di un caso di paresi del radiale guarito in tre giorni.

Koressios con interessante discussione sull'argomento osserva che l'azione neurotossica non è sufficiente a spiegare tutti i fatti clinici descritti; infatti, mentre talvolta il rimedio risulta totalmente inefficace, altre volte con piccole dosi furono vinti fenomeni dolorosi veramente atroci. Inoltre in molti casi di una recrudescenza momentanea dei dolori. Incostanza degli effetti fa pensare a questo Autore che l'azione neurotossica non sia dimostrata per le piccole dosi e che la soppressione del dolore possa essere messa in rapporto con l'azione vasodilatatrice; il fatto stesso che alcuni casi migliorati con le piccole dosi ebbero minor vantaggio delle iniezioni successive starebbe a dimostrare la mancata azione elettiva delle piccole dosi sul sistema nervoso. La vasodilatazione secondaria per cui fu vista persino la temporanea diminuzione di edemi cospicui, può spiegare l'effetto analgesico, specialmente se il dolore era mantenuto da compressione meccanica dei tronchi nervosi.

Casistica.

Le ricerche da noi eseguite sono state fatte all'8° Padiglione del Policlinico sotto la guida del prof. Carducci. I casi da noi trattati sono stati 20 e appresso riportiamo le storie cliniche.

Non possiamo parlare di una statistica personale, tuttavia e dalla somma delle esperienze che scaturiscono gli elementi di una conoscenza più vasta dell'argomento.

Caso I (*Ischialgia destra*).

P. Speranza, anni 17, entrata il 23-2-1935, chiede ricovero per un forte dolore, di cui è sofferente da circa 6 mesi, alla coscia destra che si irradia fino al piede. Tale dolore a carattere puntorio si è continuato ininterottamente, malgrado si fosse sottoposta a cure saliciliche, diatermiche ed alla alcoolizzazione delle radici posteriori.

Si iniziò la cura di cobrina con una iniezione di 1/25 mmg. il 2 marzo, nel diario una annotazione del giorno 5 ci indica che il dolore è diminuito. Il 7 si pratica una II iniezione e il 10 la III. Si interrompe la cura. Il giorno 27 ricompaiono i dolori. Si pratica allora una iniezione di 1/10 di mmg. e una V (1/10 il 5 aprile). I dolori scompaiono fino all'uscita dall'ospedale. Ancora oggi la paziente conferma l'ottimo risultato.

Caso II (*Ischialgia sinistra*).

A. Assunta, 27 anni, entrata il 31-3-1935. Da due mesi sofferente da dolore alla natica, coscia e gamba sinistra. Tale dolore è andato sempre più aumentando, rendendo impossibile la deambulazione, malgrado molte cure fatte (sanguisugio, massaggio, impacchi caldi, cure saliciliche).

Fu tentata una cura salicilica ad alte dosi senza però risultati.

La terapia di veleno si iniziò il 10-4-1935 con la dose di 1/25 di mmg., il giorno seguente i dolori diminuiscono notevolmente per scomparire completamente in seguito alla IV iniezione. Le furono praticate altre due iniezioni di 1/10 di mmg. dopo di che fu dimessa completamente guarita.

Caso III (*Diabete. Radicolite lombare*).

R. Maria, 71 anni, entrata il 19-4-1935. Da circa 20 giorni è affetta da sindrome do-

lorosa, che dalla regione lombo-sacrale si irradia ad ambedue le natiche. Tale dolore di notte diventa intensissimo.

Le applicazioni calde non apportavano nessun beneficio, anzi a dire della paziente, aumentavano le sofferenze. Vennero pure praticate iniezioni di morfina, ma terminata l'azione di queste, i dolori insorgevano più violenti.

La diagnosi di radicolite venne avvalorata dalla radiografia che mise in evidenza « numerosi osteofiti sul contorno inferiore della 1ª vertebra lombare e sul corpo della II vertebra lombare ».

Venne subito iniziata la cura di cobrina. Alla prima si ebbe una riacutizzazione dei dolori; ma alla III iniezione i dolori erano quasi scomparsi tanto che la paziente chiese di essere dimessa. Dopo 10 giorni chiese di nuovo ricovero perchè la sintomatologia dolorosa si presentò con maggiore intensità. Le vennero praticate altre cinque iniezioni, le prime due di 1/25 e le altre di 1/10 di mmg. i dolori si affievolirono notevolmente e la paziente venne dimessa migliorata il 4-5-1935.

Caso IV (*Neoplasia piccola curvatura dello stomaco*).

D. P. Angelo, 76 anni, entrato il 23-2-1925. Dal novembre 1934 soffre di disturbi gastrici, dolori diffusi all'epigastrico con diffusione dell'ipocondrio sinistro, digestioni difficili e vomito. Negli ultimi mesi il vomito è diventato più frequente e il dolore è andato aumentando di intensità e al momento della entrata impediva qualsiasi decubito ad eccezione del sinistro in cui sembra avere un po' di sollievo.

La diagnosi di neoplasia della piccola curvatura dello stomaco, venne avvalorata dall'esame del succo gastrico e da quello radiologico. Visto che i dolori non si calmavano con il caldo, il laudano, e preparati oppiacei, e seppure fugacemente, venne iniziata la cura con la cobrina. Le furono praticate sei iniezioni endovenose di 1/25. Non solo all'uscita della paziente dall'ospedale si è notata la scomparsa del dolore, ma anche un certo miglioramento delle condizioni generali.

Caso V (*Cancro inoperabile del corpo dell'utero con metastasi ai parametri e al retto. Phlegmasia alba dolens*).

D. G., anni 65, entrata il 3-2-1935. Sofferente da 6 mesi di dolori localizzati alle regioni lombari con irradiazioni alle coscie lungo il decorso dei nervi sciatici; presenta scolo sanguinolento dai genitali. Le condizioni generali fortemente deperite. All'esame ginecologico e rettale si riscontrano masse dure che occupano i fomici dolenti. L'arto inferiore destro si presenta edematoso, lucente, con marezzature venose superficiali.

Si comincia col praticare l'iniezione di veleno, associata però alla morfina data l'abitudine che la malata aveva contratta con l'alcaloide. Alla quinta iniezione di cobrina i dolori si calmarono notevolmente, tanto che le iniezioni di morfina si poterono distanziare. Non si notò miglioramento dello stato cachettico già avanzato, la malata andò sempre più deperendo finchè non sopraggiunse la morte liberatrice.

Caso VI (*Polinevrite alcoolica a tipo inferiore*).

O. P., anni 53, entrato il 15-1-1935. Da due mesi è affetto da debolezza motoria degli arti inferiori, che rende quasi impossibile la deambulazione e dà dolore alla compressione dei territori muscolari colpiti. È forte bevitore. La cura finora seguita: bagni caldi, cura elettrica (galvanica). L'uso interno di preparati stricnici, non rese nessun beneficio. Iniziata la cura di cobrina i dolori subiscono una accentuazione, ma in seguito si attenuarono per scomparire definitivamente dopo 4 iniezioni di 1/25 e 3 di 1/10 mmgr.

Caso VII (*Epitelioma del retto con metastasi al fegato*).

S. N., di anni 75; entrato il 20-3-35. Dall'ottobre del 1934 sofferente di crisi di tenesmo rettale, con perdita di sangue, dolori lancinanti e senso di continuo bruciore da un mese è sofferente anche di dolori vivi all'epigastrio ed è divenuto itterico. In primo tempo ha avuto giovamento dei comuni antinevralgici; ora invece tali dolori sono continui e insopportabili.

Si principia con una cura di morfina, da cui la paziente non riceve alcun vantaggio. Si alterna allora la morfina con iniezioni di cobrina; i vantaggi sono evidentissimi e la paziente può ottenere un periodo di lunga calma. Evidentemente in questo caso la cobrina aveva diminuito la soglia del dolore.

Caso VIII (*Radicolite sacrale da spina bifida*).

L. V., di anni 39; entrata il 12-1-1934. Da molti anni si lamenta di dolori insorgenti

per lo più di notte, che dal dorso si irradiano a cintura verso il basso ventre, dolori molto forti da interrompere il sonno. L'esame radiologico dimostrò una lombalizzazione della 12ª dorsale e una schisi del 1° arco sacrale. Furono praticate iniezioni epidurali alla Catalin e iniezioni endomuscolari ed endovenose di noiodina. Fu proposto un intervento chirurgico diretto sulla schisi sacrale, ma il p. si rifiutò preferendo insistere con cure mediche. Dato che i dolori radicolari aumentarono d'intensità e divennero continui chiese ricovero. Si inizia una cura di cobrina con iniezioni di 1/25 di mgrm. Nel periodo di 2 mesi vennero praticate 12 iniezioni ogni 3 giorni, di cui le ultime quattro di 1/0 di mgrm. Il p. fu dimesso completamente guarito, nè più si è presentato a chiedere consigli.

CASO IX (*Radicolite dorsale*).

C. U., di anni 37; entrato il 3-1-1935. Dall'ottobre u. s. sofferente di dolori che dal dorso si irradiavano all'addome a cintura a livello dell'ombellicale trasverso. I dolori continui si accentuavano con la posizione eretta e la flessione del tronco era fortemente ridotta.

Si praticarono iniezioni in corrispondenza dell'8ª dorsale. Dopo di che fu dimostrata inutile tale terapia, si iniziò quella con il veleno di cobra. Dopo una accentuazione iniziale i dolori diminuirono per poi scomparire completamente.

CASO X (*Nevralgia del VI nervo intercostale sinistra*).

Q. S., di anni 34; entrata il 22 aprile 1935. La p. chiede ricovero perchè da quattro mesi è sofferente di dolori nella parte mediana dell'emitorace sinistro, che dalla colonna s'irradiano fino allo sterno, senza febbre. I dolori in questi ultimi giorni hanno raggiunto una straordinaria intensità, aumentando con i movimenti del torace che la p. non poteva parlare forte, nè tossire ed evitare le inspirazioni profonde.

Si iniziò dapprima una cura di salicilici, che però non dette risultato alcuno. Dopo quattro iniezioni di 1/25 di mgrm. e 1 da 1/10 di mgrm. la paziente fu dimessa completamente guarita.

CASO XI (*Nevralgia 1° ramo trigemino da probabile origine malarica*).

F. S., anni 28; entrato il 18 marzo 1935. Nel 1933 per ragioni di lavoro fu costretto a recarsi nell'Agro Pontino ove contrasse infezione malarica. Dopo una intensa cura chininica gli accessi febbrili scomparvero, ma si ripresentarono nella primavera successiva. In seguito insorse, in forma brusca, una sindrome lancinante e violenta nella reg. palpebrale irradiantesi verso la fronte e il dorso del naso. Ricorse ai comuni antinevralgici senza ottenere nessun effetto efficace. Questa fu la ragione che lo condusse a chiedere ricovero.

Si iniziò in primo tempo una intensa cura chininica e persistendo la fenomenologia dolorosa si ricorse alle iniezioni di veleno di cobra (n. 4 da 1/25 di mgrm. e 3 da 1/10 di mgrm.); i dolori prima si attenuarono poi scomparvero senza accentuarsi alle prime iniezioni come notammo in altri casi.

CASO XII (*Radicolite lombare; ipertensione*).

C. N., di anni 57; entrato il 22 aprile 1935.

Dalla metà di febbraio ha cominciato a notare un dolore alla regione lombare continuo, esacerbandosi nella deambulazione tale da rendergli difficile il coricarsi e il rialzarsi. Tali dolori si esacerbavano in modo intenso con la pressione sul tronco e nella flessione di esso. Da circa 15 giorni il dolore della regione lombare si diffonde in avanti come una fascia costrittiva all'epigastrico. L'esame radiologico dava processo di osteo artrosi deformante di tutto il lombo sacrale della colonna con schisi posteriore della V. R. W. negativa. Pressione mx. 195, mn. 80.

In seguito al trattamento della cobra (2 da 1/25 di mgrm. e 4 da 1/10 di mgrm.) si ebbe un rapido miglioramento dei dolori, e una progressiva diminuzione della pressione arteriosa. Tanto che quando il p. uscì completamente guarito, la pressione massima era scesa a 165. Tale fatto è da mettersi in rapporto al « potere intensivo » del veleno di cobra come per primo ha dimostrato Korresios.

L'argomento nuovo merita tutta la nostra attenzione e studi ulteriori.

CASO XIII (*Nevralgia intercostale da schiacciamento della 8ª vertebra dorsale per osteoporosi senile*.

P. N., di anni 74; entrato il 2 maggio 1935. Da un mese si è stabilita lentamente una sindrome dolorosa localizzata alla base del torace. Tale dolore in seguito divenne continuo, con parossismi assumendo carattere trafittivo e irradiantesi in avanti fino a giungere al centro dello sterno. Tali parossismi sono in rapporto con i movimenti respiratori profondi, e a movimenti nei cambiamenti di posizione.

Data la breve permanenza del p. non furono praticate che tre iniezioni da 1/25 di mgrm. dopo le quali volle dimettersi. Non sappiamo dell'esito ulteriore e consideriamo tale caso come negativo.

Caso XIV (*Nevrite del plesso brachiale sinistro e pleurite essudativa sinistra di probabile natura neo-plastica*).

P. G., di anni 66; entrato il 29-4-1935. Il p. da circa 2 mesi soffre di dolori alla regione sopra-scapolare destra che s'irradiano alle spalle e lungo il braccio sinistro. Il dolore che è violento e continuo si accompagna a diminuzione di forza dell'arto superiore sinistro. Contemporaneamente insorse tosse che in questi ultimi tempi è striato di sangue e affanno. Il 23 marzo subì una toracentesi che dette esito a 900 cc. di liquido emorragico, il 22 corrente una seconda toracentesi dette esito ad altrettanta quantità di liquido. I dolori però non dettero mai tregua al p. All'esame radiologico si notano segni di decalcificazione delle vertebre cervicali e alterazioni morfologiche polmonari che possono indirizzare alla diagnosi radiologica di tumore. La R. W. del sangue negativa.

Le iniezioni di morfina rimanevano senza esito.

Si iniziò la terapia di veleno cobra e fin dopo la terza iniezione di 1/25 mgrm. i dolori si attenuarono notevolmente; vennero in seguito praticate 5 iniezioni di 1/10 mgrm. a distanza di una settimana l'una dall'altra. Il paziente andò sempre più migliorando e in seguito volle uscire, nè più si è presentato a nostra visita.

Caso XV (*Radicolite lombare sinistra*).

G. D., anni 50; entrato il 6 marzo 1935. Da circa 3 mesi si è stabilito un dolore alla regione lombare che in seguito si è localizzato alla metà sinistra. Tale dolore si è mantenuto continuo non influenzabile con il riposo e con periodo di esacerbazione nella terza decade di febbraio non riferibile apparentemente a nessuna causa. Detto dolore gli impediva la deambulazione e l'obbligava a letto. Si praticarono dapprima cure salicilíche e iodiche, però con vantaggi fugaci, per cui si ricorse alla cobrina con risultati brillantissimi. Alla terza iniezione i dolori scomparvero. La dose usata fu di 1/25 mgrm. ogni 4 iniezioni.

Caso XVI (*Radicolite lombare da ostrartrosi deformante*).

R. V., di anni 56; entrato il 19-2-1935. Il p. chiede ricovero per una sindrome dolorosa che mette in rapporto a uno sforzo fatto qualche giorno prima. Il dolore insorse il 15 febbraio nella regione lombare con irradiazioni alle anche e alle cosce costringendolo a letto perchè impossibilitato a reggersi in piedi. Tale dolore a tipo trafittivo non gli ha mai lasciato un momento di tregua. L'esame radiologico dimostra segno di osteo artrosi deformante del tratto lombo-sacrale della colonna. Si iniziò fin dall'ingresso in ospedale la terapia con la cobrina; alla quarta iniezione di 1/25 di mgrm. i dolori scomparvero; fu dimesso guarito dopo altre due iniezioni di 1/10 di mgrm.

Caso XVII (*Cancrena piede sinistro per trombosi della poplitea di natura sclerotica*).

C. L., anni 76; entrato il 16 marzo 1935. Il 10 marzo venne colpito da forte dolore al II dito piede sinistro, che in breve si diffuse a tutto il piede con irradiazioni al polpaccio. Contemporaneamente il piede si arrossò e comparve un edema diffuso. Chiede ricovero perchè in seguito il primo dito dapprima e poi l'avampiede ha assunto colorito nerastro e i dolori sono divenuti intensissimi. Le iniezioni di morfina di cui il paziente faceva largo uso finora 3 al giorno, in ultimo non davano che fugaci effetti, per cui si iniziò subito la terapia con la cobrina, che ai primi giorni venne alterata ad iniezioni di morfina. La sindrome dolorosa si andò rapidamente attenuando e il p. potè essere trasferito in padiglione chirurgico notevolmente migliorato, da cui ne sortì guarito.

Caso XVIII (*Neoplasia gastrica con metastasi al fegato e alla pleura destra*).

R. A., di anni 58; entrato il 22 aprile 1935. Da un anno è sofferente di dolore all'epigastrio con irradiazione all'ipocondrio d., pirosi, vomito alimentare. Nell'ottobre u. s. si accorse che la cute era divenuta itterica. Il rapido disgregamento e l'intenso

dolore che in seguito si andò accentuando in corrispondenza dell'epigastrio chiede ricovero all'ospedale.

L'esame radiologico del tratto gastro-duodenale mise in evidenza i segni di una notevole gastrectasia dovuta a fenomeni di stenosi da mettersi in rapporto a neoplasma della reg. pilorica.

Dati i dolori intensi, si ricorse dapprima all'uso di oppiacei e morfina senza però ottenere risultati soddisfacenti. Si ebbe una notevole diminuzione del dolore, non però la scomparsa in seguito a una serie di 5 iniezioni di cobrina di 1/25 mgrm. e 3 da 1/10 di mgrm.

Caso XIX (*Tabe dorsale, con crisi gastriche dolorose e dolori lancinanti agli arti inferiori*).

P. S., anni 45; entrato il 4 aprile 1935. Luetico di vecchia data chiede ricovero perchè da circa 6 mesi è affetto da dolori lancinanti agli arti inferiori e alla reg. gastrica. Ha fatto a più riprese cure mercuriali e arseno-benzoliche. La malario-terapia non dette buoni risultati. Da circa 4 mesi ricorre alla morfina (7-8 fiale al giorno) con esito passeggero.

Sono state praticate 7 iniezioni di veleno di cobra, 3 da 1/25 mgrm. e 4 da 1/10 mgrm. I risultati sono stati ottimi.

Caso XX (*Nevralgia II branca trigemina*).

A. C., di anni 35; ingresso 1-2-1935. Da circa 2 anni sofferente di violenti dolori al capo a tipo eccezionale. Ha subito l'alcolizzazione del ganglio di Gasser. Sono state inefficaci le cure con i comuni analgetici.

Alla prima iniezione di cobrina di 1/25 mgrm. ha avuto una riacutizzazione violenta del dolore. Si seguitò colla cobro-terapia altre 3 fiale da 1/25 mgrm. e 4 da 1/10 mgrm. praticate ogni 4 giorni. Gli attacchi si sono andati piano piano diradando per non più ricomparire. Risultato ottimo.

Conclusioni.

Abbiamo trattati fino ad oggi complessivamente 20 casi servendoci del ricco materiale dell'VIII padiglione.

I casi sono così ripartiti:

Ischialgia	casi 2
Radicoliti	» 6
Polinevrite	» 1
Lombaggine	» 1
Nevrite plesso brachiale	» 1
Nevralgie intercostali	» 1
Nevralgie trigemino	» 2
Carcinoma dello stomaco	» 3
Carcinoma dell'utero	» 1
Carcinoma retto	» 1
Tabe dorsale	» 1

Il veleno fu sempre ben tollerato e mai abbiamo notato disturbi segnalati da altri autori.

Analizzando singolarmente i casi trattati possiamo affermare che il veleno di cobra ha un'azione analgesica potentissima superiore a quella di tutti gli analgesici conosciuti non solo, ma che in gran numero di casi si ottiene la scomparsa assoluta del dolore, non solo temporanea, ma definitiva. Analizziamo i fatti clinici:

1) *Dolore*. — La diminuzione del dolore avviene generalmente tra la 4ª e la 5ª iniezione. Nella nevralgia del trigemino si è osservata una notevole

diminuzione del dolore. Così il malato (osservazione n. 20) potè mangiare, parlare liberamente senza che apparissero crisi dolorose: non accuso che qualche parestesia nel territorio di innervazione della branca inferiore del trigemino.

Nelle ischialgie su due casi si è ottenuta la guarigione con 7-8 iniezioni di 1/25 di milligr. Ambedue gli ammalati presentavano forme gravi ostinate, curate senza, oppure, con scarsi risultati con altri mezzi.

L'osservazione riportata al n. 19 riguarda un tabetico conclamato che soffriva di dolori folgoranti atroci, continui. A nulla valsero le cure specifiche intense. Fu pure trattato inutilmente con la malario terapia. Il P. iniettava al giorno 5-6 centigr. di morfina. Iniziata la cobroterapia dopo la sesta iniezione di 1/25 di milligr. i dolori scomparvero quasi completamente o per lo meno si fecero sopportabili tanto che l'ammalato potè abbandonare la morfina. Ora una iniezione ogni 15 giorni in genere è sufficiente a mantenere il malato senza dolore; le crisi dolorose però quando ricompaiono non hanno l'intensità di prima.

Nelle algie da cancro, in genere, dopo la 5ª-6ª iniezione di 1/25 di milligr.-1/10 di milligr. di veleno si ha una diminuzione dei dolori; le crisi dolorose sono meno frequenti, più distanziate e meno intense. In molti casi abbiamo potuto sopprimere la morfina. In un caso è stato impossibile per l'abitudine contratta dall'ammalato all'alcaloide.

A proposito delle influenzabilità o meno del veleno nelle nevralgie dovute a compressione abbiamo riportato dei successi in casi di nevralgie da neoplasmi, dove vi è il massimo del momento compressivo, così ad esempio nel nostro caso si trattava addirittura di compressione perifascicolare per invasione della compagine del presso brachiale da parte del neoplasma.

I casi descritti da vari Autori, in cui l'azione del cobra si è dimostrata nulla perchè vi era compressione ed invasione del tronco nervoso si possono spiegare col fatto che la compressione dei tronchi nervosi esercitati da una deformità anatomica costituisce una spina irritativa continua contro la quale il veleno di cobra può non avere azione efficace.

Riguardo alla cobroterapia dei tumori ci manteniamo molto scettici, non abbiamo elementi per dare giudizio nè in favore, nè contro, mantenendoci in posizione di attesa e ci accontentiamo di avere acquisito che il veleno di cobra guarisca certe forme, influenza in altri, algie tenaci, ribelli con risultati più pronti, più attivi, più duraturi di quelli che si possono ottenere da tutti gli analgesici.

La conoscenza del rimedio e la selezione dei casi possono lasciare largo a molte speranze sulla cura delle algie col veleno di cobra. Con criterio, studiando caso per caso le dosi opportune e gli intervalli utili, sulla falsariga di quanto abbiamo riferito, si può ritenere il rimedio innocuo ed efficace in molti casi, contrariamente a quanto hanno asserito molti Autori.

A tal punto sorge una domanda: quale è il meccanismo di azione del veleno di cobra? Per ora non si possono fare che delle ipotesi. Le ricerche degli Autori che si sono occupati del veleno dei serpenti hanno dimostrato che nel veleno stesso sono contenute parecchie sostanze per la maggior parte di natura proteica, fra queste la neurotossina, che hanno spiccate affinità per il tessuto nervoso.

Secondo Calmette il veleno di Cobra avrebbe una affinità per i fosfatiti

delle cellule nervose ed in particolar modo per la lecitina: il veleno in dosi non mortali, giunto a contatto delle cellule nervose entrerebbe in combinazioen con i fosfatiti delle cellule stesse, dando luogo ad un complesso che sopprimerebbe la sensibilità al dolore senza nuocere alla conducibilità motrice delle cellule.

L'azione neurotossica non è sufficiente però a spiegare l'azione antalgica. Si pensa ad un'azione direttiva sui vasi periferici. Laignel-Lavastine e Koressios ritengono che il veleno agisca su quello che chiamano metisimpatico che ha funzione regolatrice sui vasi periferici, indipendentemente dal simpatico e dal vago.

Probabilmente, almeno secondo la nostra opinione, l'azione antalgica del veleno di cobra dovrebbe essere centrale e quindi la natura dell'algia non dovrebbe avere alcuna importanza. Si tratterebbe di una speciale recettività da parte dell'individuo: questa asserzione però, non ha che il valore di una modesta ipotesi. Siamo in un campo, quello del dolore, la cui fisiopatologia è tuttora incerta e sottoposta a molte condizioni sia costituzionali che soggettive e funzionali e qualche volta anche temporanee non valutabili.

Ricerche posteriori forse spiegheranno l'intimo meccanismo dell'azione analgesica del dolore del veleno di cobra; per ora accontentiamoci dei risultati ottenuti.

In ogni modo la terapia del veleno di cobra anche se solo sintomatica del dolore è così importante che tutto deve essere provato e sperimentato ed è bene che il nostro bagaglio terapeutico di antalgici vadi sempre più arricchendosi, tanto più che il numero non indifferente di buoni risultati ottenuti consiglia di non rinunciare in alcun caso ad un tentativo di cura del dolore che può essere tanto efficace.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver esposto e discusso le opinioni degli osservatori precedenti « sulle applicazioni terapeutiche del veleno di cobra », conferma con casistica personale il reale beneficio di tale terapia.

LETTERATURA.

CALMETTE. Bull. Ac. Méd. Paris, marzo 1933.
ORTICONI A. *Sull'azione del veleno di cobra nel trattamento delle algie e dei tumori.* Presse Médicale, n. 6, 1934.
MONAELESSER-TOGUET. Bull. Ac. Méd., n. 11, marzo 1933.
NEGRO. *Il veleno di cobra nel trattamento delle algie.* Acc. Med. Torino, 1934.
RAVINA. *Le applicazioni terapeutiche del veleno dei serpenti.* Presse Médicale, genn. 1934.
SEGRE. *Cure analgesiche con il veleno di cobra.* Boll. Soc. Piemontese Chirurgia, 1935.
TOGUET-ROUSSEAU. *Studio biochimico della fusione dei tumori maligni col veleno di cobra.* Neoplasmes, sett-ott. 1933.

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLV Roma, 1° Giugno 1938 - XVI Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. L. ZOJA.

Considerazioni cliniche sul morbo di Cushing.

Dott. PAOLO LEVI, assistente.

La pubblicazione di questo caso di morbo di Cushing, oltre all'interesse che è dato dalle considerazioni etiopatogenetiche che sorgono dalla sua illustrazione, presenta un lato altamente umano, degno della nostra attenzione. Il caso si riferisce a un giovane collega medico, il quale, perfettamente conscio della gravità della sindrome che lo aveva colpito e doveva condurlo all'esito letale, aveva disposto perchè alla sua morte venisse eseguita l'autopsia. E ciò nell'intenzione di poter giovare egli, medico, alla delucidazione dei problemi etiopatogenetici che riguardano la malattia. Con la presente pubblicazione, mentre eseguo quello che è stato il desiderio del povero collega, spero di portare un modesto contributo allo studio di questa sindrome morbosa.

Dopo le prime pubblicazioni del neurochirurgo americano, che risalgono al 1932, vari autori americani ed europei hanno confermato l'esistenza della nuova sindrome individuata dal Cushing. In Italia il primo caso fu descritto da De Candia; altri ne furono descritti da Greppi e Redaelli, da Gamna e Forconi, da Minciotti, da Stefanutti, da Lurà, e infine, più recentemente ancora, da De Candia e da Ferrannini. La malattia non è molto frequente a riscontrarsi; secondo quanto riferiscono Gamna e Forconi in Minerva Medica,

n. 9, del 1936, i casi ben documentati anatomopatologicamente sino a quell'epoca erano 39 e in massima parte riguardavano il sesso femminile.

In Italia solo i casi di De Candia e di Ferrannini si riferiscono al sesso maschile.

Il Cushing descrisse nel 1932, sulla base di due osservazioni proprie e di 12 casi raccolti nella letteratura, una sindrome complessa caratterizzata soggettivamente da grande stancabilità e dolori ossei alla colonna vertebrale e al bacino, ed obbiettivamente da adiposità notevole che si manifesta particolarmente in certe regioni come il capo, il collo, il tronco, l'addome, mentre gli arti appaiono piuttosto sottili; da segni di distrofia cutanea rappresentati da strie di color rosso violaceo che insorgono specialmente all'addome, ai fianchi, alla radice degli arti; da osteoporosi; da ipertonia arteriosa; da tendenza alla pletora; da atrofia genitale (amenorrea nelle donne, impotenza negli uomini); ipertricosi; talvolta poliuria e glicosuria; disturbi del ricambio della colesterina, del calcio, ecc.

Secondo il Cushing, la sindrome da lui isolata ha come base la presenza di un adenoma a cellule basofile del lobo anteriore dell'ipofisi o, semplicemente, una iperplasia di queste cellule. Perciò il chirurgo di Boston denominò la sindrome « basofilismo pituitario » considerandola come espressione di una disfunzione ipofisaria e precisamente nel senso di un'iperattività ormonica con influenza sulle varie ghiandole endocrine. La forma merita di essere individualizzata per le sue caratteristiche sintomatologiche, ma la sua patogenesi non è affatto sicuramente interpretata. Intanto, vi sono casi di questa sindrome in cui è mancato l'adenoma basofilo; così ad esempio nel caso che fu oggetto di attento studio da parte di Gamna e Forconi, nel quale non fu trovato nè un adenoma basofilo, nè un'iperplasia degli elementi basofili dell'ipofisi. È comprovato che il classico morbo di Cushing può svilupparsi indipendentemente dalla presenza di un adenoma basofilo dell'ipofisi; i dati statistici che si sono andati raccogliendo in questi ultimi anni dimostrano invece l'interessamento pressochè costante dell'apparato corticosurrenale, sia sotto forma di iperplasia, sia sotto forma di adenoma, come nel caso citato di Gamna e Forconi. E sempre a proposito del problema patogenetico il riscontro di un aumento delle cellule basofile nell'ipofisi è abbastanza frequente in casi varii e particolarmente nelle sindromi di ipertensione (classiche ricerche di Berblinger).

È interessante il caso di una donna riferito da Greppi e Redaelli, nel quale si ebbero varie note fra le più tipiche della malattia e in cui anatomicamente si riconobbero il basofilismo ipofisario sotto forma di iperplasia diffusa delle cellule basofile della parte ghiandolare con aggruppamenti adenomatosi, e l'iperplasia adenomatosa della corteccia surrenale. Gli AA. danno una notevole importanza all'associazione del fattore ipofisario e surrenale nella patogenesi di molte sindromi sul tipo delle pletore e delle ipertensioni combinate con turbe metaboliche come: diabete, obesità, osteoporosi e ciò spiega l'estensione in patologia di questa sindrome morbosa in modo più vasto dei limiti propri della sindrome di Cushing. E Greppi, in un interessante articolo comparso sull'« Archivio per lo studio della fisiopatologia e clinica del ricambio » alla fine del '36 così espone il problema:

« È probabile che nel sistema diencefalo-ipofisario, ed in rapporto facile ma non assoluto con l'elemento basofilo, esista un « nocciolo » centrale,

unitario, responsabile della sindrome di Cushing, mercè lo strumento intermedio dell'iperplasia e iperfunzione surrenale. E poichè da tutte le ricerche attuali, sia pure senza relazione obbligata, emerge la spiccata frequenza del basofilismo ipofisario nelle ipertensioni in genere, e molte di queste offrono parallelamente note tipiche di floridezza nutritiva, di pletora, di facile iperglicemia, non è per nulla azzardato pensare che quel nocciolo centrale interessi non soltanto il grande quadro alla Cushing, sulla base del doppio adenoma, ma anche i più comuni e facili complessi di obesità pletorico-ipertonica che non differiscono se non quantitativamente dalla sindrome madre.

Una sorta di « piccolo Cushing » insomma, una tendenza metabolica e funzionale qualitativamente simile, suscettibile di vario sviluppo per fattori sia interni che acquisiti ».

Dopo queste considerazioni d'ordine generale che riguardano la patogenesi della malattia, passo a descrivere il caso nei suoi particolari.

C. Franco, di anni 32, medico, nato a Lugano, residente a Milano.

Padre vivente e sano. Madre morta a sessant'anni per bronco-polmonite all'Ospedale psichiatrico di Milano, dov'era ricoverata da 19 anni per manìa religiosa. Una sorella trentenne, operata nel 1931 di isterectomia per sarcoma uterino, gode attualmente ottima salute.

Sviluppo e primi atti fisiologici normali. Ha fatto il servizio militare. Fumatore di dieci sigarette al giorno. Abusò un po' di alcoolici dal 1922 al 1928; normale mangiatore. Non lues nè altre malattie veneree. Ha sempre condotto una vita molto attiva e si è dedicato anche ad esercizi sportivi. Nell'aprile del 1935 si è sposato con donna sana, dalla quale ha avuto un figlio che gode ottima salute.

Anamnesi remota. — Il paziente afferma di non aver sofferto alcuna malattia degna di nota, ove si accettuino i comuni esantemi infantili e una certa tendenza a soffrire di tonsilliti sopratutto dopo il 1920; da tale epoca notò pure pollachiuria. Nel 1929 fu operato di tonsillotomia. Anche dopo questo intervento ebbe a soffrire con facilità di mal di gola, sebbene con minor frequenza. In questo periodo non furono esaminate le urine nè venne controllata la pressione arteriosa.

Anamnesi prossima. — Nel secondo semestre del 1935 incominciò a notare un lieve aumento del peso corporeo e depositi di adipe particolarmente abbondanti alla regione sottomandibolare, al collo, all'addome.

Nel gennaio 1936 comparvero alla regione sottoombellicale e ai fianchi delle strie cutanee di colorito bluastro simili a quelle che appaiono in gravidanza.

Nell'aprile 1936 la sintomatologia morbosa si fece più spiccata sì che il paziente si rivolse al medico. In quest'epoca infatti il malato notò: *astenia*, sopratutto agli arti inferiori con senso di inceppamento alle ginocchia e conseguente difficoltà alla deambulazione che si compiva con lentezza; *edemi* agli arti inferiori; *poliuria, pollachiuria* e *nicturia;* saltuariamente *cefalea* frontale; aumento ancor più spiccato del *peso;* diminuzione della *potentia coeundi;* caduta di peli del terzo inferiore delle gambe e facilità del formarsi di ecchimosi per piccoli traumi o cadute.

Il medico, cui allora si rivolse, avendo constatato una pressione arteriosa di 180 Mx., 120 Mn., e nelle urine lievi traccie di albumina con presenza di cilindri nel sedimento, ritenne trattarsi di un'affezione renale in rapporto allo stato infiammatorio delle tonsille e consigliò la tonsillectomia che fu eseguita nel maggio del 1936, e una dieta particolare oltre che l'abolizione del fumo, del vino, del caffè. Il paziente continuò frattanto le sue occupazioni evitando eccessivi strapazzi fisici.

Nonostante la tonsillectomia e la cura dietetica, i disturbi andarono sempre più accentuandosi finchè alla fine di agosto 1936 il malato si rivolse alla Clinica Medica di Milano per uno studio accurato della sua complessa sintomatologia ed in questo studio io ebbi la guida illuminata del mio Maestro, che più volte esaminò il paziente.

Ecco l'*obiettività* presentata alla fine del mese di agosto 1936.

Interessa subito notare l'aspetto particolare del malato. Nella stazione eretta (vedi fig. 1) si osserva un'adiposità a disposizione speciale; si vede un eccessivo sviluppo del-

l'addome e l'adipe accumulato nelle parti alte del petto, al collo, al viso, mentre contrasta con tale adiposità lo scarso sviluppo muscolare degli arti inferiori, che appaiono molto esili. Il viso ha quel particolare aspetto definito di « luna piena »; è un viso grosso, tondeggiante, di colorito rosso-bluastro; esiste inoltre un leggero esoftalmo per accumulo di grasso retrobulbare.

All'ispezione è ancora da notare la presenza di numerose strie, di forma irregolarmente romboidale, di colorito bluastro, disposte simmetricamente nei quadranti inferiori

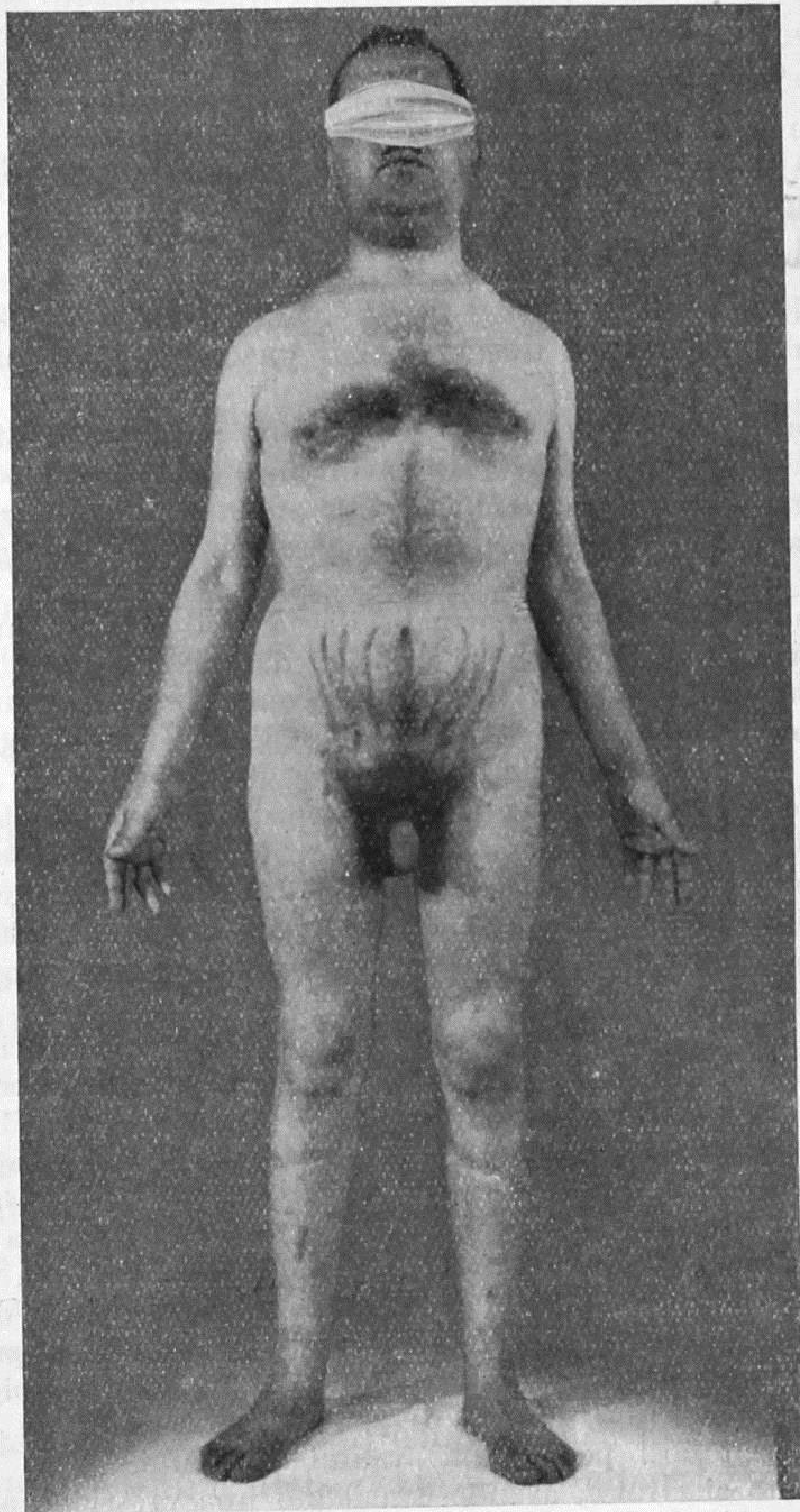


Fig. 1.

dell'addome a simiglianza delle smagliature gravidiche; alcune strie di uguale configurazione si notano alla regione dorso-lombare simmetricamente (vedi fig. 2).

Infine l'andatura è lenta, pesante, un po' anserina, in rapporto con la facile stancabilità e i dolori ossei che il paziente accusa.

Capo: Oltre all'aspetto già considerato, non c'è nulla da segnalare. Le pupille sono isocoriche e ben reagenti alla luce e all'accomodazione. La lingua è umida, rosea. Nelle logge tonsillari qualche piccolo residuo di tonsille. Dentatura ben conservata.

Collo: aumento notevole dell'adipe sottocutaneo. La ghiandola tiroide non si palpa.

Torace: quadrato, robusto, con angolo epigastrico ottuso. Mammelle piuttosto sviluppate per abbondanza di grasso. Sviluppo abbondante di peli in corrispondenza della superficie anteriore del torace. L'esame dell'apparato respiratorio è negativo.



FIG. 2.

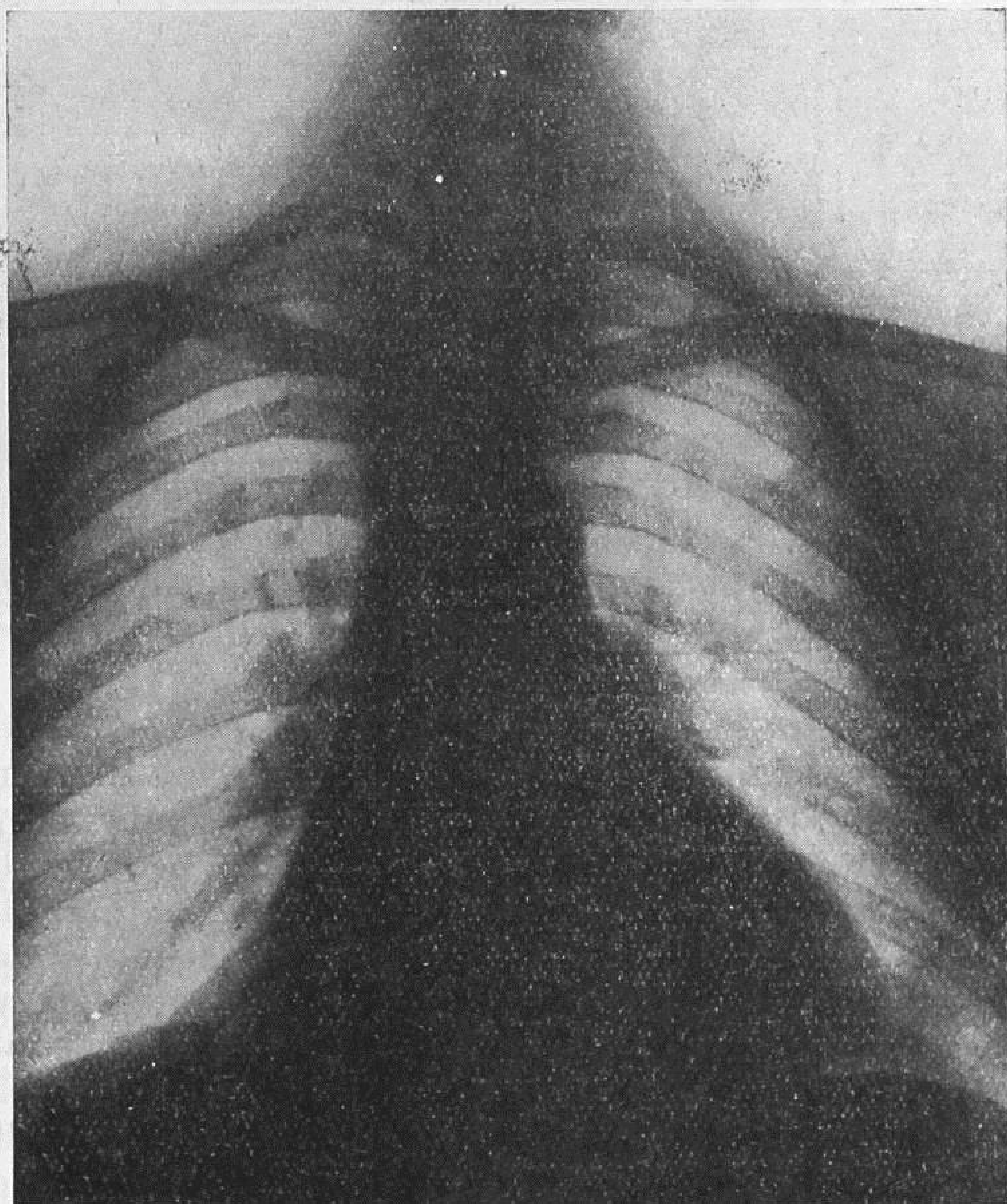


FIG. 3.

Cuore: l'itto della punta è in 5° spazio intercostale sinistro poco fuori dell'emiclaveare. Alla percussione l'area cardiaca appare leggermente ingrandita verso sinistra. Anche l'aorta sembra dilatata. I toni sono ritmici, puri; il secondo tono sull'aorta è accentuató. Polso di frequenza normale (76) ritmico, valido. Pressione arteriosa Mx. 180, Mn. 120 (Boulitte).

L'esame elettrocardiografico denota una prevalenza ventricolare sinistra di medio grado e non segni elettrici che depongano per la presenza di lesioni miocarditiche.

Addome: di forma globosa molto espanso. Vi si notano le strie già descritte. È trattabile e indolente in tutti i suoi quadranti.

Fegato e milza: non sono palpabili; esplorazione delle legge renali negativa.

Ossa: non dolente la pressione sulle varie ossa dello scheletro. Cammino difficoltato, senso di inceppamento delle gambe.

Esame radiologico del torace (prof. Dall'Acqua) (vedi fig. 3): Trasparenza media dei campi respiratori che non presentano particolarità degne di nota. Qualche nodulo di densità quasi calcarea è evidente in corrispondenza dello sperone ilare superiore destro. Basi polmonari bene espansibili con cupole diaframmatiche regolarmente curvilinee.

Cuore aumentato di volume. Il tono delle sue pareti è scarso, così che nelle profonde inspirazioni il viscere si riduce alquanto di volume modificando anche la sua forma. Contrazioni cardiache deboli.

In corrispondenza dell'angolo cardio-diaframmatico, si dimostrano due immagini triangolari i cui cateti corrispondono rispettivamente al contorno del cuore e al diaframma. L'ipotenusa del triangolo sinistra è un po' indeterminata. L'opacità di dette immagini è uniforme. Circa la loro interpretazione non si esclude che possano essere determinate da un accumulo di grasso. Aorta leggermente dilatata.



FIG. 4.

Esame radiologico del cranio (vedi fig. 4): Sella turcica di forma quadrangolare. I suoi diametri sono nei limiti della norma. Il pavimento sembra leggermente infossato posteriormente. Processi clinoidei anteriori bene evidenti; meno nettamente individualizzati quelli posteriori. Lamina quadrilatera verticale; la lamina di compatta che la delimita anteriormente è leggermente sfumata. Abnorme sviluppo del seno sfenoidale.

Esame neurologico (prof. Porta): Astenia diffusa prevalente agli arti inferiori. Mancano fatti atrofici veri e propri e le reazioni elettriche, benchè l'eccitabilità sia leggermente diminuita, non msotrano alcun segno di lesione neuromuscolare. A destra vi è un lievissimo accenno estensorio con le manovre di Oppenheim e di Besta, che potrebbe costituire un segno di allarme qualora si accentuasse col trascorrere del tempo. Riflessi superficiali e profondi presenti.

Fondo dell'occhio (prof. Galeazzi): Normale in entrambi gli occhi.

ESAMI PARTICOLARI.

La *diuresi* ha dimostrato delle oscillazioni variando da 1500 a 2000 e talora 2500 cc. al giorno; in genere è sempre stata piuttosto abbondante, e il peso specifico delle urine ha oscillato tra 1015 e 1024. Reazione acida. Velo tenuissimo d'albumina, talora traccie di glucosio, non sempre nè acetone, indacano, pigmenti biliari. Urobilina stria limite 1:1. Urea 21 ‰. Nel sedimento si trovano numerosi cristalli di acido urico, pochi globuli bianchi, rari cilindri ialini e ialinogranulosi.

Prova della diluizione:

	Urine cc.	Peso specifico
A digiuno	450	1010
Dopo bevuta di un litro d'acqua:		
dopo un'ora	800	1000
	Urine cc.	Peso specifico
dopo due ore	120	1002
dopo tre ore	32	—
dopo quattro ore	28	—
Eliminazione totale	cc. 980	

Prova della concentrazione:

	Urine cc.	Peso specifico
A digiuno	400	1010
Dopo pasto asciutto:		
dopo due ore	150	1014
dopo quattro ore	65	1021
dopo sei ore	78	1018

Entrambe le prove hanno dato un risultato regolare.

Sangue. — *Esame emocromocitometrico*: Emoglobina 100 %; Gl. r. 4.370.000; Val. gl. 1,1; Gl. b. 7.000. Formula leucocitaria: P. neutrofili 72 %, basofili 0, eosinofili 0, linfociti 26 %, monociti 2 %. Non forme immature.

Reazione Wassermann: negativa.

Urea nel siero: 0,60 ‰.

Calcio totale: mmgr. 10,67 %.

Colesterina: mmgr. 258 %.

Glicemia a digiuno: 1,04 ‰.

Glicemia alimentare (somministrazione di gr. 54 di glucosio in 540 cc. d'acqua) a digiuno: glicemia 1,04 per mille; dopo mezz'ora 1,50; dopo un'ora 1,73; dopo un'ora e mezza 1,74; dopo due ore 1,24; dopo tre ore 0,97; dopo quattro ore 0,96. Nelle urine assenza di glucosio.

Metabolismo basale (peso del soggetto Kg. 73,400; altezza m. 1,74; superficie corporea mq. 1,87): — 3 %.

Azione dinamico-specifica degli alimenti: Metabolismo basale — 5 %. Un'ora dopo l'ingestione di gr. 150 di carne di vitello e 20 gr. di burro, metabolismo + 9,5 %; dopo due ore + 20 %.

Prova di funzionalità cardiaca (due piani di scale):

	Polso	Respiro	Pressione
A riposo	72	16	175-120
Subito dopo la fatica . . .	90	24	210-130
Dopo 5 minuti	84	16	180-120
Dopo 10 minuti	72	16	175-130
Dopo 15 minuti	72	16	175-120

Reazione di Aschheim e Zondek per la ricerca degli ormoni ipofisari gonadotropi nell'urina: negativa.

Dalla raccolta dei segni clinici si può dedurre con evidenza che si tratta di un caso di morbo di Cushing. Infatti i sintomi principali di questa sindrome pluriglandolare descritta dal chirurgo americano sono presenti: il

notevole e rapido aumento del grasso corporeo con la particolare disposizione all'addome, al petto, al collo, al viso sì da dare l'aspetto di luna piena; la diminuzione della potenza sessuale; l'ipertensione arteriosa; la buona sanguificazione seppure non un vero e proprio stato di iperglobulia; le strie cutanee cicatriziali simmetricamente disposte ai quadranti inferiori dell'addome e infine l'astenia profonda, specialmente agli arti inferiori e i dolori ossei talora avvertiti dal paziente. Non è presente un sintoma che di solito si riscontra nel morbo di Cushing ed è l'osteoporosi e la cifosi. In esami radiologici eseguiti anche in prosieguo di tempo, non si sono mai potute rilevare alterazioni delle ossa.

Se prendiamo in considerazione gli esami praticati, si può affermare che nel nostro paziente esisteva il metabolismo basale normale ma nei limiti bassi della norma, ed il potere dinamico specifico degli alimenti, in seguito a pasto prevalentemente composto di proteine, risultava piuttosto scarso. In complesso un basso ricambio e ciò in rapporto ai caratteri delle malattie che si atteggia, come osserva Gamna, a un rallentamento delle funzioni vegetative e ad una condizione di ipotiroidismo.

La diuresi si è dimostrata piuttosto alta accompagnandosi a pollachiuria e a nicturia. Nelle urine si è notato frequentemente tracce di albume e nel sedimento cilindri ialini e ialinogranulosi. Le prove di funzionalità renale si dimostrarono buone. In complesso, i segni di una nefropatia cronica che si può mettere in rapporto alle ripetute tonsilliti sofferte dal paziente, ma che è pure stata vista associarsi frequentemente al morbo di Cushing (Cushing, Gamna).

Si è rilevato una significazione buona e non la tendenza all'iperglobulia e alla pletora sanguigna che spesso accompagna la sindrome; non la leucocitosi e neppure l'anisopoichilocitosi e l'immaturità degli elementi della serie bianca e rossa come è stata invece trovata in altri casi specialmente quando esistono alterazioni delle ossa. Normale la calcemia, aumentata notevolmente la colesterina nel siero. La glicemia a digiuno si è dimostrata normale e la prova da carico di glucosio ha determinato una rapida salita della glicemia da 1,04 ‰ sino a 1,74 ‰ dopo un'ora e mezzo, per poi scendere rapidamente nella terza ora a 0,97 e nella quarta ora a 0,96 ‰. Durante la prova non è comparsa glicosuria; questa invece si è manifestata talvolta durante il decorso della malattia, stando il paziente ad una dieta mista, scarsa di carne.

È inutile fare la discussione sulla diagnosi del caso; oltre al modo di iniziarsi veramente tipico, esistono i segni clinici della sindrome di Cushing.

A carico della sella turcica non si notarono i segni di un tumore ipofisario.

Pure in assenza di questo elemento radiologico, il prof. Zoia ritenne opportuno sottopore il paziente ad un trattamento Roentgenterapico, a dosi inibitrici (3000 r. per parte), sull'ipofisi. La cura di raggi durò dal 16 settembre al 27 ottobre 1936.

Durante questo periodo di cura si manifestarono alcuni fatti degni di nota. Anzitutto il 6 ottobre il malato fu colpito da una violenta crisi dolorosa al fianco sinistro con propagazione del dolore al precordio, di tipo costrittivo, con impossibilità di movimenti anche lievi per l'esacerbazione del dolore. Solo un'iniezione di morfina riuscì a troncare la crisi.

Sempre in questo periodo si fece più accentuata la nicturia (minzioni quasi ogni due ore) e la pollachiuria. L'esame delle urine eseguito allora

non dimostrò presenza di albumina nè di zucchero e nemmeno cilindruria. La pressione arteriosa in quel periodo non discese mai al disotto di 180-170 la mx., 130-110 la mn.

Alla fine di ottobre 1936 insorge un fatto nuovo: la diminuzione della vista all'occhio sinistro. L'oculista riscontra un visus di 3/10 all'occhio sinistro e l'esame del fondo oculare a sinistra mette in rilievo una neuroretinite a tipo tossico con numerose chiazze di essudato ed emorragie.

L'esito negativo della cura Roentgen ad altissime dosi, il peggioramento nel complesso di tutta la sintomatologia, la comparsa della crisi dolorosa che si satrebbe potuto definire come surrenalica (sebbene indagini radiologiche non abbiano dato appoggio alla ipotesi di una alterazione surrenalica), indussero a pensare che eventualmente alla base della sindrome stesse anzichè un'alterazione ipofisaria, un'alterazione della ghiandola surrenale e in particolare di quella di sinistra.

Nel senso dell'eventuale esistenza di un surrenaloma sinistro, si espresse anche il prof. Pende, cui il paziente si rivolse per ulteriore consiglio. Fu perciò tentato l'intervento operatorio sulla regione surrenale sinistra e questo venne eseguito dal prof. Donati il 30 novembre 1936. L'intervento in narcosi eterea, particolarmente delicato per lo stato di speciale labilità di questi pazienti, permise di constatare una ghiandola surrenale normale per aspetto e consistenza. L'operazione si limitò a rilevare le condizioni della ghiandola; causa l'improvvisa caduta della pressione arteriosa appena iniziata la narcosi (da 175 a 75) non si procedette al taglio del nervo splancnico, come aveva consigliato il prof. Pende nell'intendimento di evitare i fenomeni ipertensivi.

L'immediato decorso post-operatorio non fu semplice per le improvvise cadute di pressione che imposero una energica terapia cardiotonica. La ferita stentò a chiudersi; soltanto in 25ª giornata cominciò a manifestarsi un certo collabire dei lembi. I dolori ossei, che già il paziente aveva manifestato in settembre si ripresentarono più intensi durante il periodo post-operatorio e si localizzarono alle ginocchia senza che si osservasse edema delle parti molli e aumento di calore; anche in questa occasione la radiografia escluse in modo assoluto la presenza dei segni di osteoporosi.

Il paziente uscì dalla casa di cura il 23 dicembre in condizioni stazionarie o forse leggermente peggiorate per un maggior senso di astenia generale e specialmente agli arti inferiori, così che in seguito dovette stare quasi sempre sdraiato sul letto. Immutata rimase la pressione arteriosa, come la notevole diminuzione del visus all'occhio sinistro. Alla fine di dicembre comparve inoltre un'otite media purulenta sinistra, che durò alcuni mesi.

Compreso della gravità del suo caso, anche in considerazione della negatività delle cure fino allora tentate, il paziente stesso rivolgeva al Cushing una lettera al principio di gennaio 1937, nella quale esponeva le proprie condizioni. Il Cushing rispose affermando che, secondo lui, doveva ritenersi in causa un basofilismo primario dell'ipofisi e la diagnosi si rendeva ancor più probabile in rapporto al fatto che la surrenale era stata esplorata senza che si fosse trovato l'adenoma corticale.

Nel gennaio 1937 le condizioni si mantennero invariate; immutato il senso di astenia profonda, sempre alta la pressione arteriosa, abbondante la diuresi. Nel febbraio il peso corporeo era di Kg. 75,400, quindi si sarebbe avuto un ulteriore aumento di peso dall'inizio del periodo di nostra osservazione.

Nel febbraio furono ripetuti alcuni esami:

Prova della diluizione (bevuta di 1 litro d'acqua):

	Urine cc.	Peso specifico
A digiuno	300	1006
Dopo mezz'ora	400	1002
Dopo un'ora	450	1002
Dopo due ore	240	1002
Dopo tre ore	140	1005
Dopo quattro ore	55	1008
Totale cc.	1285	

Prova della concentrazione:

	Urine cc.	Peso specifico
A digiuno	300	1008
Dopo due ore	120	1009
Dopo quattro ore	70	1012
Dopo sei ore	120	1009

Nei confronti degli esami precedenti eseguiti, la prova di concentrazione si mostra un po' deficitaria.

L'esame elettrocardiografico, ripetuto nel febbraio 1937 denota una maggiore accentuazione della prevalenza ventricolare sinistra.

Prova di funzionalità cardiaca:

	Polso	Respiro	Pressione
A riposo	76	20	195-120
Dopo sforzo (salita delle scale)	120	28	220-130
Dopo 5' di riposo	76	20	195-120

Esame della vista (10-2-37): prof. Galeazzi:

Occhio destro: visus senza correzione: 10/10.

Refrazione: emmotrope.

Fondo oculare: normale.

Campo visivo: normale.

Occhio sinistro: visus senza correzione: conta le dita sino a 50 centimetri a visione eccentrica.

Refrazione: emmotrope.

Fondo oculare: papilla ottica a margini sfumati. Accentuato edema retinico peripapillare; numerose emorragie diffuse a tutta la retina; numerosissime chiazze di essudato retinico, specie in corrispondenza della regione paramaculare e maculare.

(Complessivamente il quadro oftalmoscopico ricorda molto quello della retinite diabetica od anche quello che si osserva talvolta in soggetti affetti da ipertensione arteriosa).

Campo visivo: limiti periferici normali sebbene un poco ondulati (in rapporto con le gravi lesioni retiniche esistenti).

Ampio scotoma assoluto centrale in rapporto con la suddescritta lesione della retina maculare.

L'oculista fa notare che il campo visivo da lui precedentemente eseguito quando esistevano ancora 4/10 di visus non dimostrò mai alcuna alterazione del tracciato sia del bianco che dei colori, che potesse far pensare a qualche fatto di compressione chiasmatica: le lievi irregolarità riscontrate allora debbono essere messe in esclusivo rapporto con le già esistenti lesioni retiniche attualmente evolute.

Nel complesso le condizioni del malato dall'aprile '36 al febbraio '37 erano ulteriormente peggiorate perchè l'adiposità si era fatta più manifesta, l'astenia ancor più marcata ed inoltre si era manifestata una grave alterazione retinica all'occhio sinistro, per cui il paziente andava incontro ad una cecità quasi assoluta.

Tali erano le condizioni del malato, al quale nel frattempo si faceva una cura tonica generale, quando verso la fine di febbraio comparve un violento

dolore alla base toracica di sinistra e modico edema della cute in corrispondenza degli ultimi spazi intercostali posteriormente. Pensando che si trattasse di una raccolta purulenta, dopo alcuni giorni, quando fu più netto il senso di fluttuazione della raccolta, il paziente fu trasportato in casa di cura (5-3-37) dove subì l'incisione, la quale dette esito a pus.

Dopo l'intervento, nei giorni seguenti, si ebbe un aggravamento dello stato generale, stato di sonnolenza molto spiccato, aumento della frequenza del polso; infine, a complicare il decorso postoperatorio comparve una raccolta purulenta a carico dell'occhio sinistro. Si manifestò pure un dolore vivo con edema del dito medio della mano destra, ma questo in lieve tempo regredì.

Il 23-III il paziente poteva lasciare la casa di cura in condizioni ulteriormente peggiorate.

Nell'aprile furono ripetute le radiografie del cranio all'Istituto di Radiologia dell'Università e vennero eseguite anche delle radiografie stereoscopiche, che dettero esito negativo per ciò che concerne la regione ipofisaria.

Non potendosi procedere a nuove applicazioni di raggi X sull'ipofisi, date le dosi molto forti usate nell'ottobre '36 e in considerazione dell'esito negativo di queste altissime dosi, che rendeva scettici sull'esito anche di dosi più piccole, si istituì nel frattempo una cura tonica generale, dalla quale si ottenne un lieve vantaggio, tanto che il malato potè riprendere a camminare pur con una certa difficoltà.

Nel maggio, un processo congestizio broncopolmonare durato pochi giorni portava rapidamente ad imponenti segni di insufficienza cardiaca, per cui il paziente decedeva il 24 dello stesso mese.

Per desiderio stesso del povero Collega, che volle venisse completata l'indagine allo scopo di recar luce sul problema patogenetico di questa sindrome, venne eseguita l'autopsia (25-V-37) (dott. Mulazzi) nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università.

Reperto autoptico. — Cadavere di uomo dell'apparente età di 40 anni, di costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione con carattere di adiposità spiccata del collo e del tronco, scarso invece il grasso sottocutaneo degli arti. Si notano sulla cute dell'addome numerose ed estese smagliature violacee. Il capo appare di dimensioni superiori alla norma, di forma spiccatamente tondeggiante. Cianosi diffusa di alto grado. Cicatrice lineare in sede lombare sinistra.

All'apertura della scatola cranica, la calotta appare modestamente ispessita. Tensione durale normale. Encefalo di conformazione regolare. Vasi della base con scarse note sclerotiche. Al taglio, stato congestizio edematoso diffuso. Sulla turcica di forma e dimensioni normali. Ipofisi di dimensioni e forma normali. Epifisi di dimensioni alquanto aumentate (come una nocciuola), di consistenza cistica.

All'apertura della cavità addominale si nota che le pareti addominali anteriori sono più spesse per un deposito di adipe sottocutaneo spesso circa tre dita. Il grasso appare molto compatto, di consistenza maggiore che di norma. I visceri adodminali appaiono in sito. Sierose sane; fortissimo aumento del tessuto adiposo delle appendici epiploiche.

All'apertura della gabbia toracica: aia cardiaca fortemente aumentata, cavi pleurici liberi.

Cuore di volume assai aumentato; epicardio sano con forte aumento del grasso subepicardio. Al taglio, spiccata ipertrofia del miocardio. Apparati valvolari sani. Coronarie modestamente sclerotiche. Aorta con chiazze ateromasiche specialmente numerose nel tratto addominale.

Polmoni molto congesti ed edematosi.

Trachea, laringe, faringe: nulla.

Tonsille: criptose con sclerosi dei tessuti peritonsillari.

Tiroide: di volume notevolmente e uniformemente ridotto, di colore rosso-scuro; al taglio presenta un forte aumento dello stroma sotto forma di travate fibrose regolarmente distribuite.

Esofago, stomaco, intestino: nulla.

Fegato: di volume normale. Periepate sano. Al taglio: congestione di alto grado. Colestici: nulla. Pancreas: nulla. Milza di volume normale; perisplenio sano. Al taglio: polpa alquanto congesta, reticolo poco evidente.

Reni: di volume un poco ridotto, si scapsulano bene; superficie sottocapsulare liscia, solo qua e là con piccole retrazioni. Al taglio, stato degenerativo grave di tipo torbido della corticale, che appare un po' ridotta. Vasi renali sani. Il grasso perirenale è assai aumentato e compatto. A sinistra si nota una sclerosi del connettivo della regione operatoria.

Uretere, vescica: nulla.

Surreni normali, forse leggermente espansi.

Testicoli: stato modicamente ipotrofico bilateralmente.

Arti: nulla.

Causa della morte: Disendocrinia complessa. Nefrite cronica parcellare recidivante. Ipertrofia del miocardio. Scompenso di circolo.

Lo studio istologico è in corso di effettuazione per opera del collega Predaroli della Clinica Medica; tale indagine minuziosa richiede ancora molto tempo e Predaroli riferirà ampiamente su di essa.

A me interessa, intanto, far notare alcuni fra i rilievi più importanti messi in luce fino ad ora:

1) l'ipofisi non è ingrandita. Si può affermare con certezza che non esiste alcuna traccia di adenoma. Esiste un certo numero di cellule basofile nel lobo anteriore, ma non si può per il momento dire se esiste un vero e proprio basofilismo;

2) nell'epifisi esiste una grossa cisti che in qualche sezione di taglio occupa tutta la ghiandola; qua e là si vedono alterazioni degenerative, depositi di carbonato e di fosfato di calcio e magnesio e corpora arenacea;

3) nei corpi mammillari esistono pure delle formazioni calcaree;

4) la tiroide presenta caratteri di atrofia nei suoi elementi e nelle sue caratteristiche morfologiche, senza che si possa per ora dare un particolare significato al reperto;

5) nei surreni, assenza di adenoma. Pare esista un certo grado di iperplasia della corticale;

6) testicoli di aspetto normale;

7) nel pancreas non esistono alterazioni degne di nota;

8) cuore: non segni di miocardite;

9) aorta: fatti degenerativi dell'intima.

Passiamo a qualche considerazione patogenetica sul caso da noi illustrato.

Dai rilievi di ordine clinico si conclude chiaramente che qui ci troviamo di fronte ad un complesso disturbo endocrino, che si può rapportare al quadro descritto dal Cushing nel 1932 in base ai due casi da lui stesso osservati e a 12 raccolti nella letteratura. Di questa sindrome il Cushing considerò in primo tempo come causa necessaria la presenza di un adenoma a cellule basofile della preipofisi. È da notare che nel caso nostro mancavano radiograficamente i segni dell'adenoma ipofisario. Si sa però, secondo gli studi più recenti, anche del Cushing stesso, che per determinare la sindrome non è indispensabile l'esistenza dell'adenoma ipofisario; anche la semplice iperplasia delle cellule basofile (basofilismo pituitario) potendo stare alla base della malattia; reperto constatato in molti casi venuti all'autopsia. In quello da noi illustrato non si può con certezza ammettere un certo grado di basofilismo pituitario perchè lo studio istologico non è completato. Del

resto si può dire che nemmeno questo reperto sia tipico del morbo di Cushing potendosi riscontrare in molte altre sindromi.

Veniamo ora all'esame delle varie e più importanti manifestazioni della malattia.

L'adiposità è una delle note fondamentali della sindrome, dando un aspetto floridissimo in contrasto col progressivo indebolimento delle forze del malato. Questa adiposità ha nel morbo di Cushing una disposizione tutta particolare poichè si manifesta d'ordinario all'addome, al petto, alle regioni sovraclaveari, al collo e specialmente al volto, dando il tipico aspetto di luna piena; gli arti, invece, appaiono esili, sottili. L'adipe si raccoglie pure alle regioni palpebrali inferiori e nello spazio retrobulbare producendo un certo grado di esoftalmo che non è certamente da mettersi in rapporto con uno stato di ipertiroidismo, mancando di quest'ultimo tutti i tipici segni.

È, nel complesso, un tipo di obesità quale si manifesta nella distrofia adiposa genitale di Froehlich e si accompagna inoltre ad ipogenitalismo come suole avvenire nelle forme ipofisarie. Quale parte ha l'ipofisi nel meccanismo di questa adiposità? È certo che l'insufficienza ipofisaria porta alla tendenza ad adiposità, ma l'adiposità come l'ipogenitalismo possono essere in rapporto oltre che con alterazioni ipofisarie, anche con lesioni tuberali ed ipotalamiche. Infine, lesioni della regione tubero-ipofisaria potrebbero determinare i segni di una insufficienza ipofisaria per ostacolata diffusione degli ormoni della ghiandola. Nei casi in cui esiste l'adenoma ipofisario, si può pensare alla compressione che esso esercita sul tuber (Raab), ma in molti casi, come del nostro, di quello di Gamna, ecc., si può escludere nel modo più assoluto l'esistenza dell'adenoma. Cushing considera l'adiposità in rapporto con l'attivazione basofila della neutroipofisi, vale a dire ammette che i prodotti in eccesso degli elementi basofili (adenoma basofilo) diano una abnorme incremento alla funzione della neuroipofisi che si esplica attraverso a stimoli sui nuclei diencefalici.

Rapporti più nettamente dimostrabili, afferma Gamna, esistono anzichè tra ipofisi e ricambio dei grassi, tra ipofisi e ghiandole genitali, tra ipofisi e surreni, tra ipofisi e tiroide; si tratta di organi che in certi loro stati di disfunzione esercitano più particolarmente la loro influenza sul ricambio dei grassi. Più che del prevalere di una funzione specifica, afferma Gamna e consente Ferrannini, si tratta di tutto un nuovo orientamento del sinergismo degli organi endocrini che danno alla economia vegetativa dell'organismo una situazione nuova: e la profonda deviazione dell'accumulo ne è l'espressione clinicamente più evidente, ma non unica.

Anche l'adiposità surrenalica suole accompagnarsi ad ipotrofia genitale e ipertricosi diffusa come è stato osservato in molti casi di morbo di Cushing. Questa adiposità, dunque, può essere tanto d'origine ipofisaria quanto surrenalica; l'adiposità da ipovarismo è diversa in quanto l'accumulo di grasso avviene specialmente alle creste iliache, alle cosce, all'addome, alle mammelle.

Un'altra manifestazione tipica della sindrome di Cushing è la *diminuita attività delle ghiandole sessuali*, la quale avviene in modo abbastanza precoce e rapido. In quale rapporto debba essere messa l'atrofia genitale, è una questione molto difficile e ciò dipende dagli incerti rapporti esistenti tra ghiandole sessuali ed altre ghiandole a secrezione interna, sopratutto ipofisi e surreni.

Sono molto interessanti a questo riguardo le ricerche che dimostrano

l'influenza dell'ipofisi anteriore sulla funzione ciclica dell'ovaio per mezzo degli ormoni gonadotropi da essa elaborati ed isolati da Aschheim e Zondek. Si può pensare che all'atrofia genitale si può arrivare tanto per difetto della stimolazione fisiologica quanto per eccesso nel senso di Zondek di una « sterilizzazione ormonale », vale a dire nel senso di aumento di ormoni gonadotropi e quindi eccesso di cicli follicolari con esito di esaurimento della funzione ovarica. Nel nostro caso la reazione di Aschheim e Zondek riuscì negativa, come nel caso illustrato da Gamna. Ma la prova non ha molta importanza, potendo risultare positiva anche quando non esiste atrofia genitale, e infine non soltanto sul meccanismo d'azione di queste sostanze si è poco sicuri, ma anche sulla loro origine.

Molti AA. ammettono, seguendo Cushing, che gli elementi basofili dell'ipofisi abbiano un'azione sulle gonadi e sulla parte corticale dei surreni. Ma vi sono casi tipici di morbo di Cushing con ipogenitalismo senza adenoma ipofisario non solo, ma anche senza abnorme sviluppo di cellule basofile, vedi caso di Gamna). Anche nel caso nostro manca l'adenoma, mentre non si può ancora dire se esista con sicurezza una vera e propria iperbasofilia.

In conclusione, per ciò che concerne la sindrome in questione, se spesso si riscontra anatomicammente l'adenoma basofilo dell'ipofisi, è certo che pure spesso la medesima sindrome con ipogenitalismo si può verificare in assenza dell'adenoma e in mancanza pure di un abnorme sviluppo di cellule basofile dell'ipofisi.

Nella sindrome di Cushing si manifestano alcuni segni come l'*ipertricosi* a carattere virile, l'*ipertensione arteriosa*, l'*eritrocitosi*, le *anomalie del ricambio degli idrati di carbonio*, segni che ravvicinano la sindrome a quella che si osserva in casi di tumori surrenali. È noto, del resto, che una ipertrofia della corteccia surrenale è una delle caratteristiche più frequenti del morbo di Cushing, anatomicamente riscontrata con frequenza anche nei casi in cui manca il basofilismo pituitario. Nel caso di Gamna, in assenza dell'adenoma e dell'iperbasofilia pituitaria esisteva un'adenoma della corteccia surrenale.

Secondo Cushing è l'iperbasofilia della preipofisi che determina l'iperfunzione e l'ipersviluppo della corteccia surrenale in quanto gli elementi basofili elaborano sostanze fortemente stimolanti il sistema interrenale. Secondo le più recenti ricerche Collip avrebbe isolato dal lobo anteriore dell'ipofisi un ormone adrenotropo ed Anselmino un ormone corticotropo, capace di stimolare il volume della corteccia surrenale per proliferazione della zona fascicolata, sostanze però che forse si possono identificare con l'ormone tireotropo dell'ipofisi, che sembra abbia dato simili risultati.

In complesso, nella sindrome di Cushing la basofilia ipofisaria è un reperto frequente ma non sempre riconoscibile. Lo stesso Cushing, poi, considera nel concetto del basofilismo altre sindromi caratterizzate da ipertensione arteriosa angiospastica, eclampsia, glomerulo-nefrite cronica, pletore ipertensive: casi nei quali si associa assai spesso alla basofilia ipofisaria anche l'iperplasia cortico-surrenale. E così oggi si considera la malattia di Cushing non più come una sindrome ipofisaria pura, ma una sindrome più complessa, prevalentemente ipofisariosurrenalica, comprendendo così anche altre condizioni morbose come le obesità ipertoniche, gli stati pletorico-ipertensivi, il virilismo (Galdi, Greppi).

Ritornando per un momento ancora al fattore surrenalico nella sindro-

me in questione, a questo si può riportare l'ipertenzione arteriosa che si trova riferita nella maggioranza dei casi, spesso raggiungendo valori molto alti. Così è stato del nostro paziente nel quale la pressione massima ha oscillato sui 180-190 e la minima sui 120-130. Coll'ipertensione si accompagna un certo grado di ipertrofia di cuore e di sclerosi dell'aorta; anche nel nostro caso si è notato questo stato cardio-circolatorio. Lo studio del rene dimostrò un'alterazione a tipo di nefrite cronica con discreta poliuria, tendenza al basso peso specifico dell'urina negli ultimi tempi e diminuita capacità di concentrazione del rene.

Con lo stato di ipersurrenalismo concorda pure un notevole aumento della colesterina nel sangue; nel nostro paziente la colesterina totale nel siero fu di mmgr. 258 %.

Riguardo al particolare atteggiamento del ricambio dei carboidrati (curve glicemiche alte e prolungate) si può richiamare l'attenzione tanto sull'ipofisi quanto sui surreni. I prodotti del lobo posteriore dell'ipofisi hanno un effetto antagonistico all'insulina e il lobo anteriore, secondo Cushing, possiede proprietà diabetogene. Ma più probabilmente il disturbo del metabolismo degli idrati di carbonio trova spiegazione nei surreni.

La tiroide è di piccolo volume; anche istologicamente presenta segni di atrofia dei suoi elementi; il metabolismo basale è basso e il potere dinamico specifico degli alimenti è torpido; nell'insieme, una diminuita attività della tiroide.

Nel paziente nostro non si resero evidenti le alterazioni ossee e l'esame radiografico fu sempre negativo non denotando uno stato di decalcificazione; esistevano però i dolori ossei e i disturbi dell'andatura. La calcemia fu trovata normale; non fu possibile però eseguire lo studio del bilancio del calcio e del fosforo che qui sarebbe stato particolarmente interessante.

Il quadro di astenia motoria presente pure nel nostro caso, richiede un accurato esame istologico, che è in corso. Ricordo in proposito le interessanti ricerche di Gamna sul tessuto muscolare asportato già durante la vita dell'ammalato, ricerche che dimostrarono particolari alterazioni delle fibrille muscolari. La secchezza della cute si può riportare all'ipofisi; le smagliature sono da Pende attribuite ad iperpituitarismo anteriore e più precisamente ad un ormone rilassante che lederebbe il tessuto elastico della cute e aumenterebbe in gravidanza.

Interessante il reperto di una calcificazione dell'epifisi che, secondo Pende, è espressione di un complesso squilibrio endocrino con prevalente ipogenitalismo.

A conclusione dell'analisi dei vari segni della sindrome, si può affermare che, per la grande frequenza con cui compare, l'adenoma basofilo dell'ipofisi ha ancora un certo valore patogenetico. Ma si sa che la sindrome di Cushing può verificarsi anche senza adenoma basofilo e senza basofilia pituitaria. Il caso di Gamna, oltre a molti altri, è istruttivo al proposito. D'altro lato si possono osservare adenomi basofili senza la sindrome di Cushing o con una sindrome tipo adiposo-genitale di Froehlich.

Afferma giustamente Gamna che qui « ci troviamo di fronte ad un forte spostamento della situazione endocrina normale, nella quale non ci è dato che molto imperfettamente valutare le responsabilità dirette dei singoli organi e tanto meno collocare queste responsabilità nella successione che loro compete nel determinismo dello stato morboso ».

Come causa etiologica primitiva non si può accettare il basofilismo pi-

tuitario come non si può ammettere il corticalismo surrenale, che pur tuttavia è tra le caratteristiche più frequenti ad osservarsi nella sindrome sia in presenza che in assenza dell'adenoma basofilo.

È da tener presente — afferma ancora Gamna — che i processi di iper- e d'ipoplasia degli organi e degli elementi che accompagnano queste complicate sindromi sono in sostanza, come in tutti i sistemi organici capaci di compensi funzionali attivi, ossia capaci di adattamento a processi secondarii alle nuove esigenze che si sono create nell'economia organica generale ed in quelle parziali degli apparati compromessi.

A dimostrazione di quanta parte abbia l'individualità del soggetto nella risultanza di queste sindromi, valgano le numerose varietà della sindrome stessa, come i casi con associazioni diabetiche e gottose, i casi incompleti, certe forme di obesità ipertonica, che non differiscono dalla sindrome principale se non quantitativamente, quelle forme definite di « piccolo Cushing » secondo l'espressione di Greppi.

La sindrome di Cushing va dunque intesa clinicamente come una distrofia universale (Gamna, Ferrannini), su base endocrina; lo stabilire la sede prima e tanto più una sede uguale di inizio dello squilibrio ormonico è estremamente difficile. Già nel 1934 De Candia richiamava l'attenzione oltre che sul fattore ipofisario surrenalico, anche sul fattore paratiroideo (iperparatiroidismo) e genitale (ipogenitalismo) nonchè sul fattore nervoso vegetativo (sistema infundibolo-ipofisario) sicchè il morbo di Cushing poteva, secondo De Candia, venir considerato come una poliendocrinosimpatosi: concetto accettato pure dallo Stefanutti.

Ora Greppi, in rapporto alle vedute attuali già esposte e per le osservazioni sue personali giunge ad affermare, come ho già detto in principio di questo studio, che « è assai probabile che nel sistema diencefalo-ipofisario ed in rapporto facile ma non assoluto con l'elemento basofilo, esista un "nocciolo" centrale, unitario, responsabile della sindrome di Cushing mercè lo strumento intermedio dell'iperplasia e dell'iperfunzione surrenale ».

In conclusione, se l'iperbasofilia ipofisaria può ancora considerarsi come uno dei più frequenti moventi della complessa alterazione ghiandolare che caratterizza la sindrome, pare doversi ritenere — in base alle attuali conoscenze —, che intermediario obbligato per la determinazione della sindrome debba essere l'apparato corticosurrenale.

Nella etiopatogenesi del caso da me studiato è da tener presente la frequenza delle tonsilliti, quindi l'esistenza di un focolaio infettivo cronico, il quale, agendo particolarmente sul sistema diencefalo-ipofisario, può aver facilitato l'insorgenza della sindrome di Cushing in un soggetto ad essa predisposto per particolare orientamento metabolico. È da notare pure la poca resistenza alle infezioni (occhio, costa, periartriti, ecc.) o meglio la resistenza limite di fronte ad esse; il nostro malato ha presentato infatti una particolare labilità in questo campo e delle infezioni, cui andò soggetto, alcune suppurarono, altre regredirono.

La cura con raggi X a dosi inibitrici sulla regione ipofisaria non ha dato alcun vantaggio.

La prognosi della malattia è sempre grave in questa forma che porta ad un intenso decadimento delle forze e a fragilità enorme verso complicanze intercorrenti. Così è stato nel caso nostro in cui un processo congestizio polmonare condusse rapidamente a morte il paziente con gravi segni di insufficienza cardiaca.

RIASSUNTO.

Lo studio di un caso di morbo di Cushing, riguardante un uomo di 32 anni, dà luogo a considerazioni cliniche e patogenetiche.

BIBLIOGRAFIA.

Cushing. J. A. M. A., 99, 1932.
De Candia. Rif. Med., 35, 1935.
Id. Policlinico, Sez. Prat., 23, 1937.
Ferrannini. Min. Med., 23, 1937.
Forconi. Archivio It. An. Ist. Pat., 6, 1935.
Galdi. *Adiposità e magrezze patologiche.* Relazione al Congresso di Medicina Interna, Roma, ottobre 1936.
Gamna. Min. Med., 43 e 44, 1934.
Gamna e Forconi. Min. Med., 9, 1936.
Greppi. Rass. Med., n. 2 e 3, 1934.
Id. Arch. Studio Fis. e Clin. del Ric., VI, 1936.
Greppi e Redaelli. Boll. Soc. Med. Chir., Catania, n. 8, 1934.
Lurà. Atti Soc. Med. Lombarda, 1935.
Stefanutti. Folia Med., gennaio 1936.

II.

Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Signorelli.

Le trasfusioni interleucemiche dal punto di vista della regolazione biologica dei tessuti iperleucoplastici

R. Gosio.

Fin dal 1935 comunicavamo al XLI Congresso di medicina interna di aver constatato che il tessuto leucemico linfatico (forma cronica), studiato in sede ghiandolare per mezzo di biopsie seriate, non si mantiene indifferente allo stimolo di un trattamento intertrasfusivo con sangue leucemico mieloide. Possiamo portare oggi la documentazione più esatta dei fatti, dacchè la nostra esperienza in argomento si è accresciuta con nuovi esempi e con controlli opportuni che ne ribadiscono la specificità rispetto agli effetti delle trasfusioni fisiologiche.

A quattro trasfusioni crociate di circa 500 cmc. di sangue compatibile altamente leucemico mieloide (200.000 leuc. per mm^3) praticate ogni 5° giorno, corrisponde l'evoluzione del primo caso studiato, in cui le biopsie furono praticate su linfoghiandole regionali (reg. latero-cervicali) di volume equivalente, sufficientemente distanziate tra loro allo scopo di evitare reciproche influenze causate dal trauma biopsico e precedentemente demarcate allo scopo di non cadere eventualmente su elementi di nuova e precoce formazione (fig. 1-2-3-4-5-6). La prima biopsia, quella presperimentale, ha servito di base nello studio dei reperti successivi che corrispondono a 24-48 h. di distanza da ciascuna trasfusione, più un ultimo reperto prelevato 5 giorni dopo la cessazione del trattamento.

A tre trasfusioni di circa 600 cmc. di sangue compatibile ad alto titolo leucemico (390.000 leuc. per mm^3) praticate ogni 5° giorno, corrispondono le 6 microfotografie del secondo caso studiato, biopsie praticate il giorno precedente la 2^a e 3^a trasfusione e ancora rispettivamente dopo 5 e 9 giorni da quest'ultima (fig. 7-8-9-10-11-12).

Le microfotografie accluse, singolarmente commentate, che si riferiscono a due casi dei più tipici, mai soggetti in precedenza ad altro trattamento, studiati e seguiti in tutta la loro evoluzione postrasfusionale clinica, ematologica e per quanto fu possibile istologica, valgono a dimostrare che il tessuto leucemico ghiandolare uniformemente linfatico (mosaico linfatico) subisce delle varianti occasionali che ne scompaginano rapidamente la compattezza iperplastica con un ritmo che si può schematicamente riassumere in tre tappe sostanziali (fig. 13-14-15).

1) *Fase di proliferazione istiocitaria.* Nel tessuto leucemico si assiste come alla reviviscenza di numerosi centri germinativi costituiti da ammassi di grosse cellule chiare reticolari, le quali si spingono anche isolatamente nella massa linfocitaria. Qua o là, sempre più numerosi istiociti, isolati o a piccoli gruppi infiltrano la istologia leucemica affermando la loro sensibilità specifica allo stimolo apportato. Le cellule endoteliali (dei seni e dei capillari) non sembrano partecipare in maniera importante alla produzione di nuovi elementi in quanto questi non hanno speciali rapporti con esse nè disposizione pericapillare (fig. 13).

2) *Fase reticolare.* Mentre le cellule istiocitarie aumentano di numero e si trovano più uniformemente distribuite in tutti i campi osservati, si delinea una fine trama di reticolo ora discontinua ora sfioccata che però quasi sempre fa capo alle grosse cellule istiocitarie descritte le quali sono spesso voluminose e allungate e costituiscono come i centri di irradiazione di una iniziale fine trama reticolare infiltrante il tessuto leucemico (fig. 14).

3) *Fase precicatriziale.* Le cellule stiocitarie sono ridottissime di numero, nè resta qua e là qualche esponente isolato che risulta meglio per un evidente impoverimento della percentuale cellulare leucemica. Il reticolo per contro ha preso maggiore consistenza e coordinazione in quanto le singole fibrille che lo compongono sono notevolmente ispessite e riunite in grossi tralci e si anastomizzano a grandi maglie che racchiudono nidi linfoidi relativamente impoveriti di cellule rispetto alla compattezza tissurale dei controlli (fig. 15).

È chiaro che questi tre aspetti corrispondono a un unico, coordinato ciclo di evoluzione istologica che si ordisce e avanza sotto stimolo trasfusivo; la cellula R. E. appare l'esponente basale di tale evolutività, a partire dalla sua reviviscenza e moltiplicazione, come mezzo di svolgere la sua proprietà fibroplastica ed offrire in definitiva un esito proporzionale alla capacità e alle direttive della stimolazione subita. Questo il mimetismo tissurale che possiamo definire « tendenzialmente cicatriziale » di cui è capace il sangue trasfuso e che non trova riscontro nella comune istologia leucemica.

Nei controlli eseguiti su altri ammalati di L. L. trattati ripetutamente e a lungo con profuse trasfusioni compatibili di sangue fisiologico nulla si è verificato nemmeno di lontanamente paragonabile alle tre tappe istologiche ora riassunte.

Quello ora descritto è il massimo reperto differenziato cui siamo giunti dopo quattro trasfusioni crociate di circa 500-600 cmc. di sangue fortemente mieloide, non possiamo prevedere quanto ci sarebbe occorso di descrivere perseverando nel trattamento e nei controlli, ma è molto probabile vi sia una « soglia » di reattività oltre la quale è difficile sorpassare. D'altra parte un trattamento siffatto non è sufficiente a dare una inflessione definitiva all'orientamento tissurale che con esso si profila, poichè come vedremo me-

CASO I.

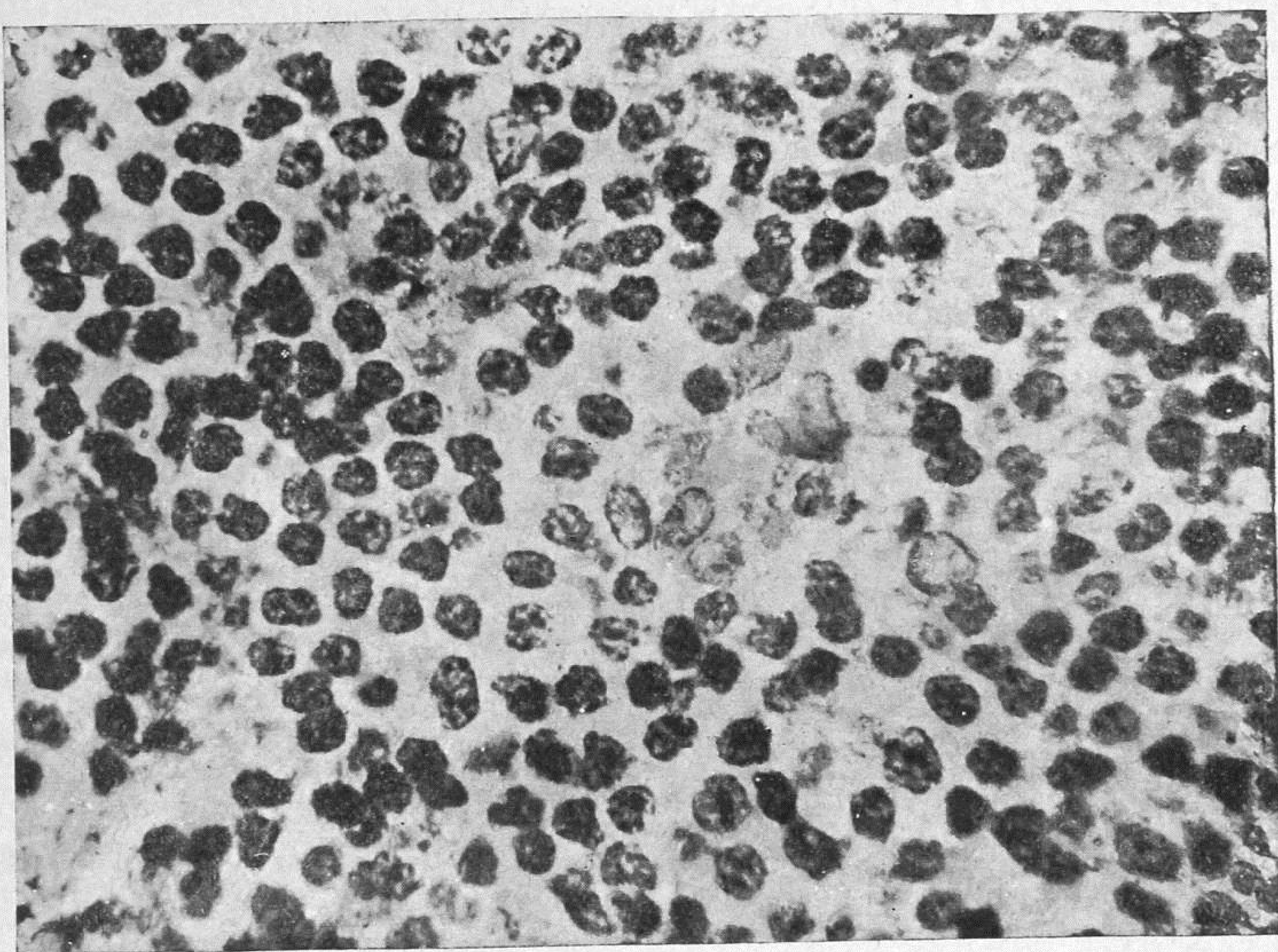


FIG. 1.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Reichert imm. 160×ocul. 8 48 h. dopo la prima trasfusione.

Compaiono nidi di cellule istioidi (revivescenza a tipo di centri germinativi?) nella massa uniformemente stipata di cellule linfoidi.

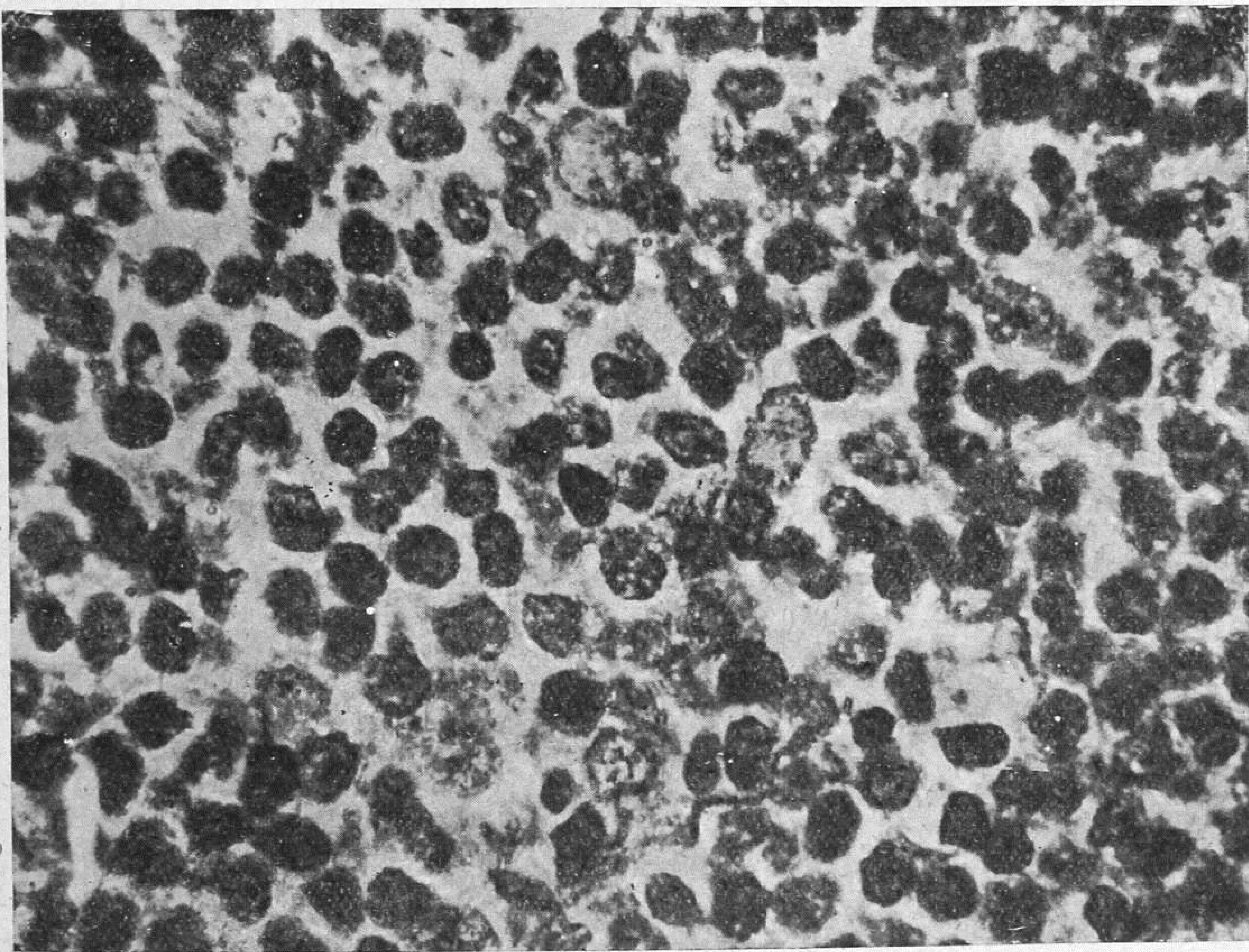


FIG. 2.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Reichert imm. 160×ocul. 8 48 h. dopo la prima trasfusione.

Grosse cellule del sistema reticolo-istiocitario isolate compaiono e si infiltrano nella ricca massa linfoide leucemica.

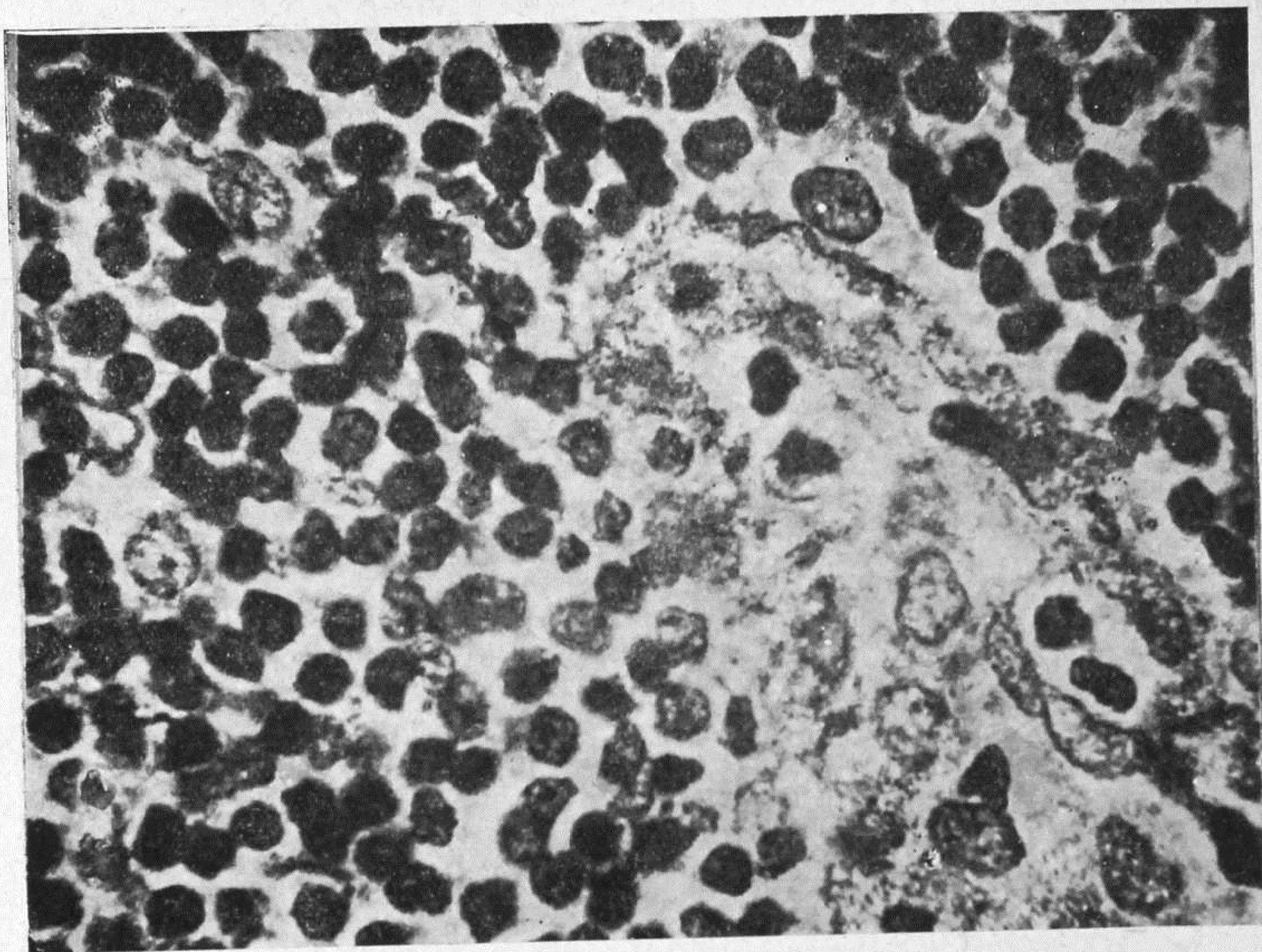


Fig. 3.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Reichert imm. 160×ocul. 8 28 h. dopo la seconda trasfusione.

Ulteriore arricchimento di grandi cellule istiocitarie isolate e aggruppate; iniziale comparsa frammentaria di fibrille del reticolo.

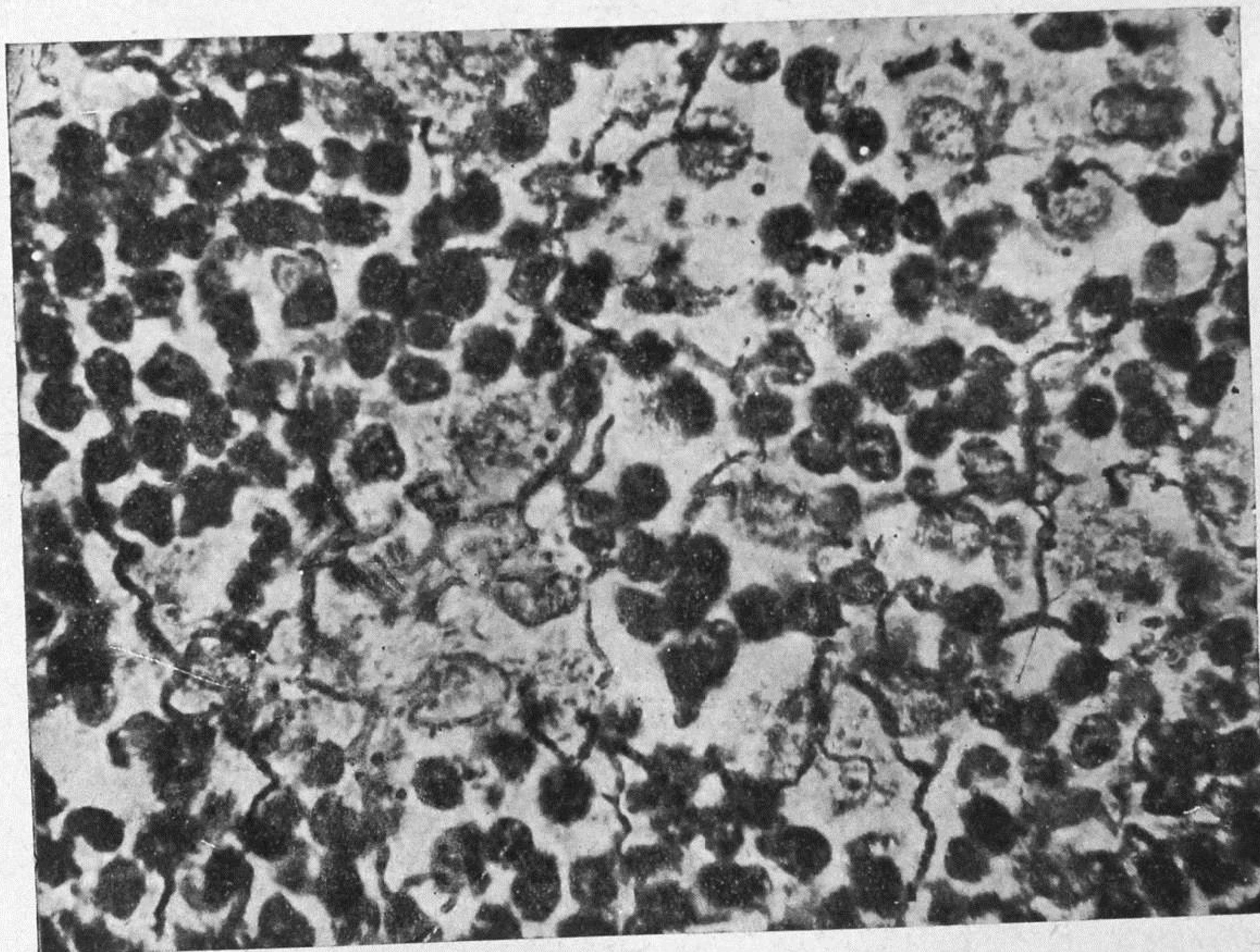


Fig. 4.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Reichert imm. 160×ocul. 8 40 h. dopo la terza trasfusione.

Attorno alle grosse cellule istiocitarie che ormai si alternano diffusamente nel tessuto leucemico qua e là impoverito, si delinea sempre più abbondante il reticolo fibrillare.

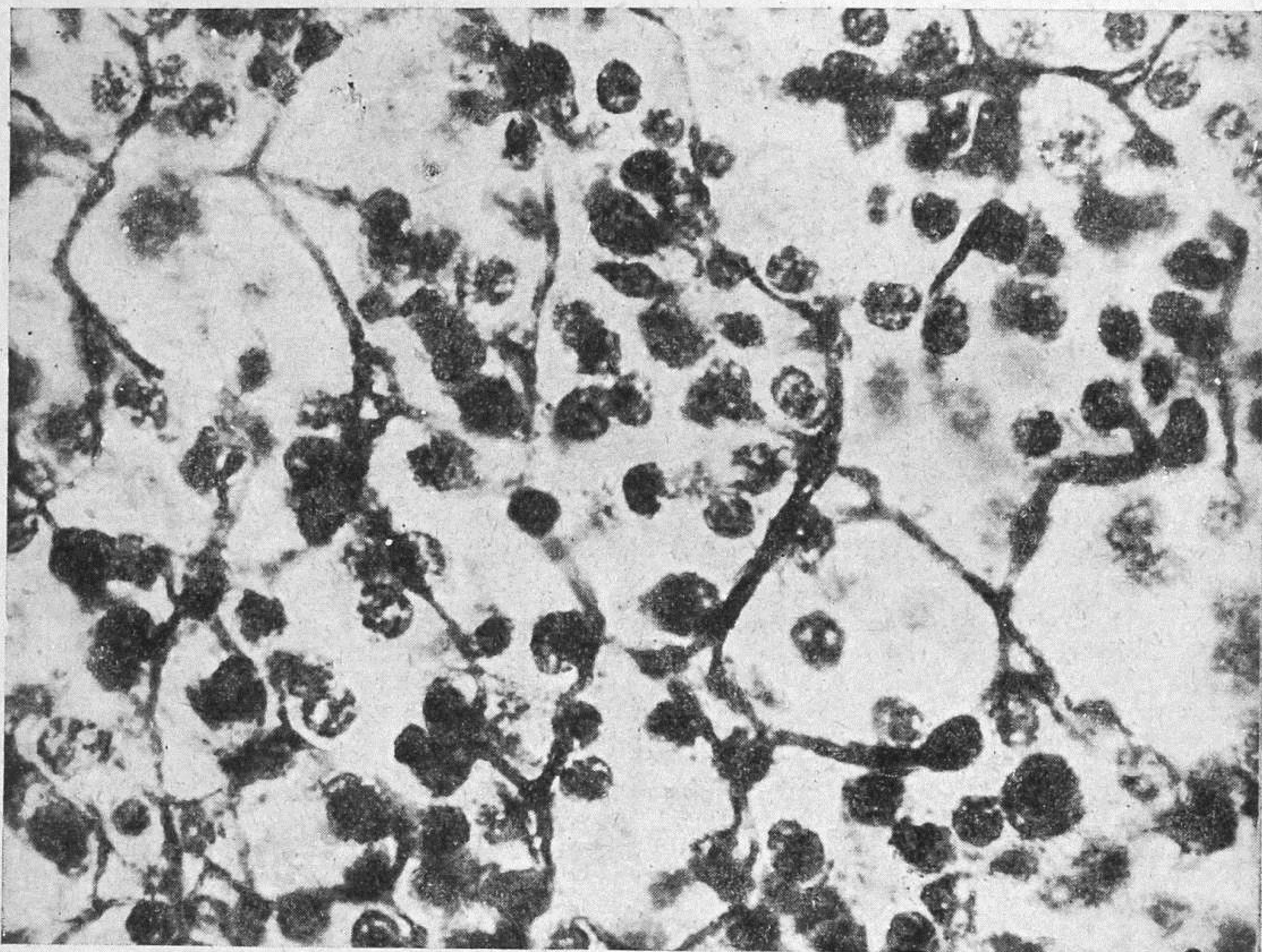


FIG. 5.
Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Zeiss imm. 1/12, ocul. **6 c.,** 54 h. dopo la quarta trasfusione.
Ispessimento in grossi tralci del reticolo che si organizza ad ampie maglie racchiudenti nidi linfoidi diradati, riduzione percentuale delle cellule istiocitarie precedentemente descritte.

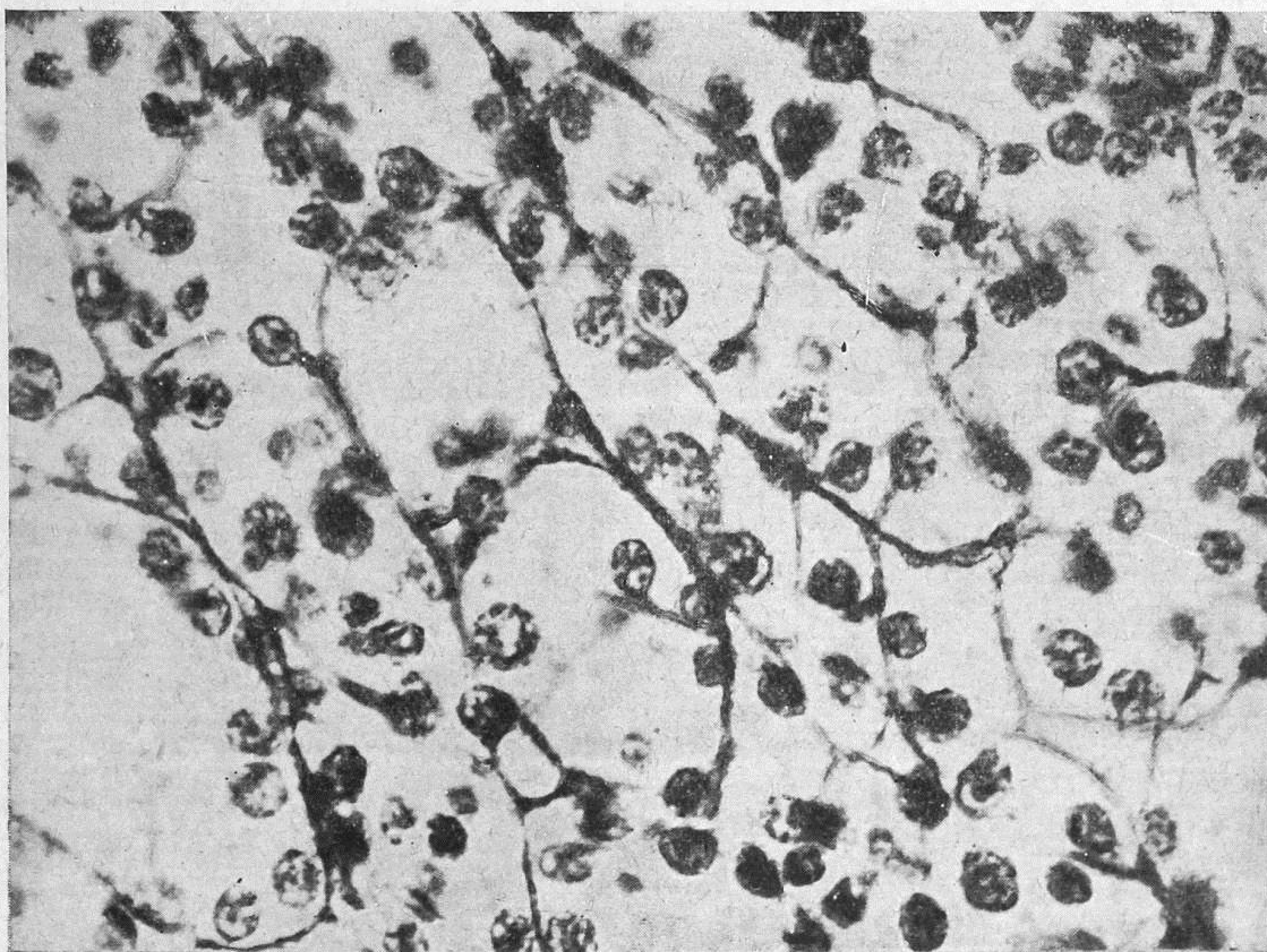


FIG. 6.
Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Zeiss imm. 1/12, ocul. 6 c., 5 giorni dopo la quarta trasfusione.
La trama reticolare risulta continua, ulteriormente arricchita e ispessita; rarissime cellule istioidi; deciso impoverimento della percentuale di cellule linfoidi.

CASO II.

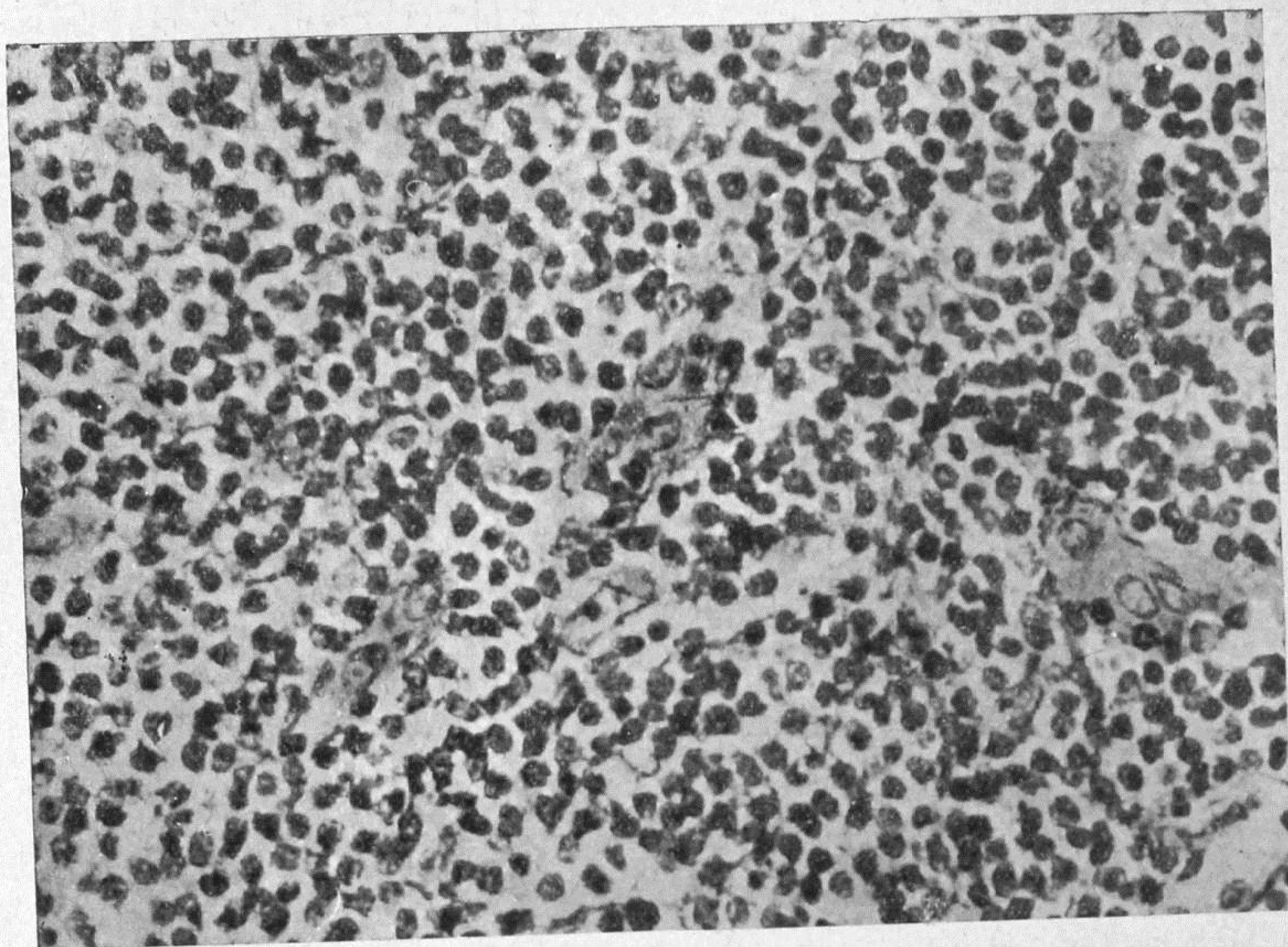


FIG. 7.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Koritska 5 ocul. 4 proiez. 4 giorni dopo la prima trasfusione.

Numerose grosse cellule del sistema reticolo-istiocitario risaltano nella compagine del tessuto leucemico.

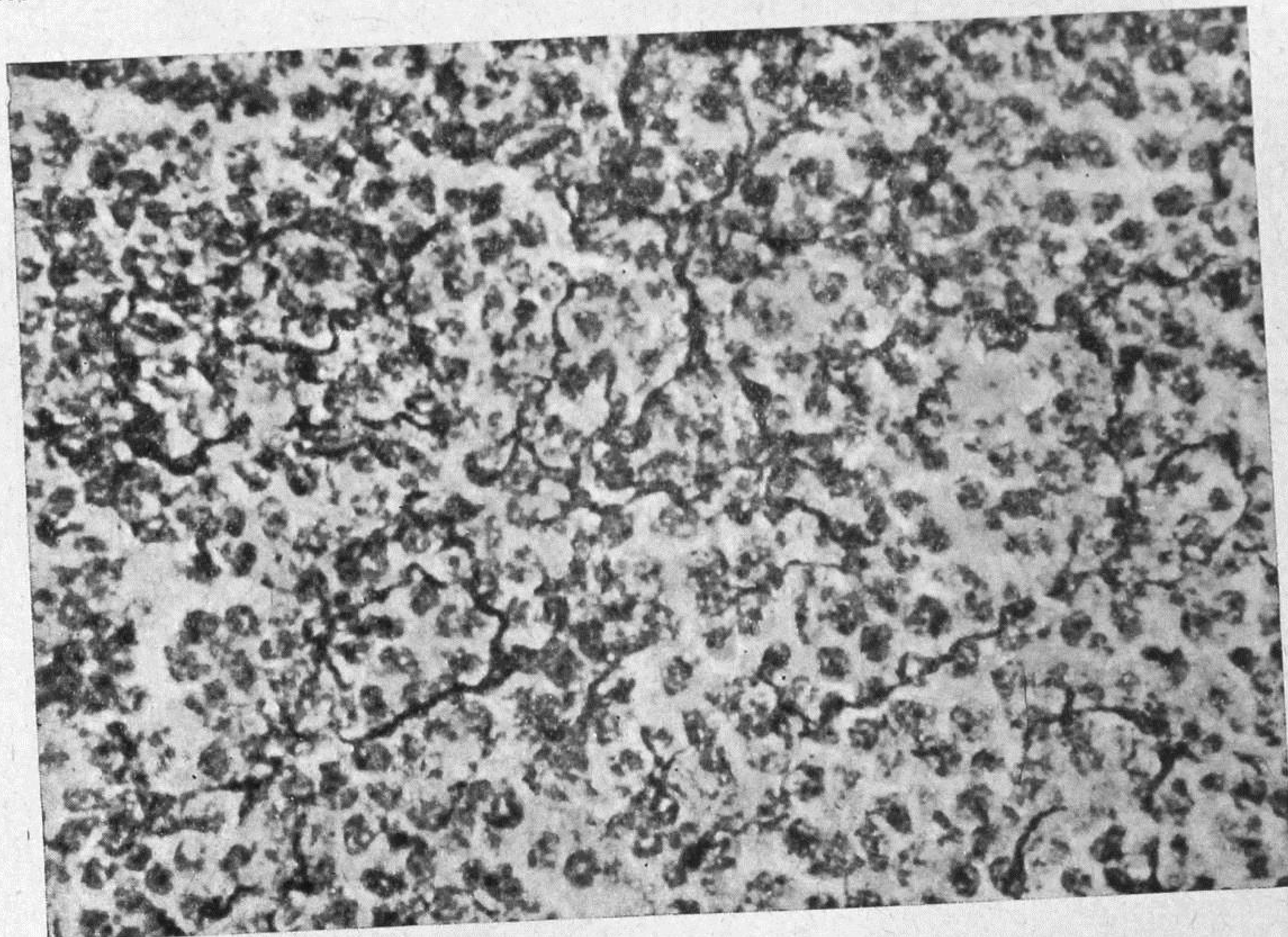


FIG. 8.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Koritska 5 ocul. 4 proiez. 4 giorni dopo la seconda trasfusione.

In molti distretti si evidenzia il reticolo in fibrille tortuose, isolate o in alcuni punti confluenti.

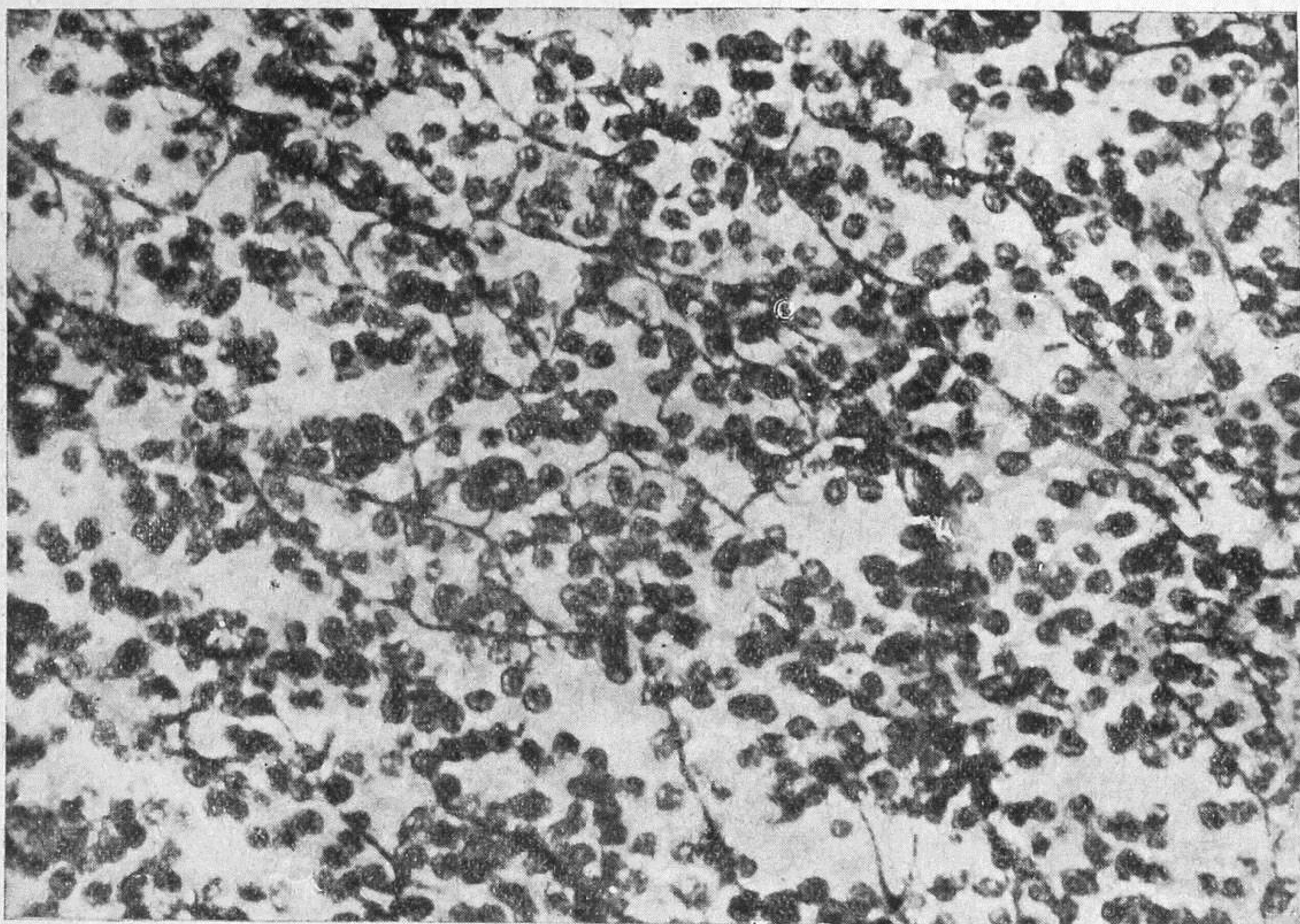


Fig. 9.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Koritska 5 ocul. 4 proiez. 4 giorni dopo la terza trasfusione.

Il reticolo fibrillare è più netto e uniformemente diffuso, organizzato in ampie maglie allungate a losanga.

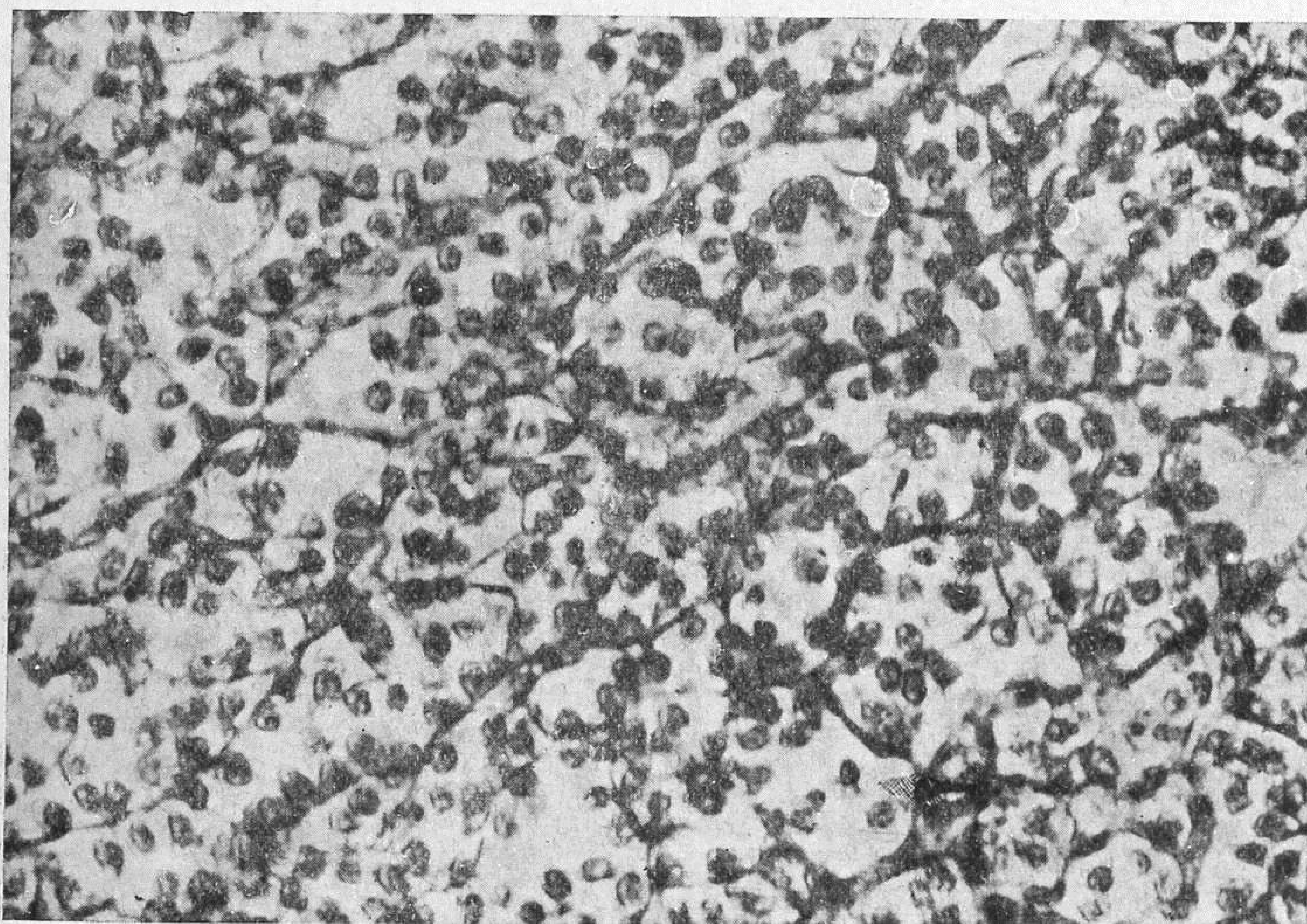


Fig. 10.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Koritska 5 ocul. 4 proiez. 4 giorni dopo la terza trasfusione.

Maggiore ispessimento distrettuale in grossi tralci delle fibrille del reticolo che si saldano a rete in maniera più intricata; iniziale minor compattezza delle cellule linfoidi.

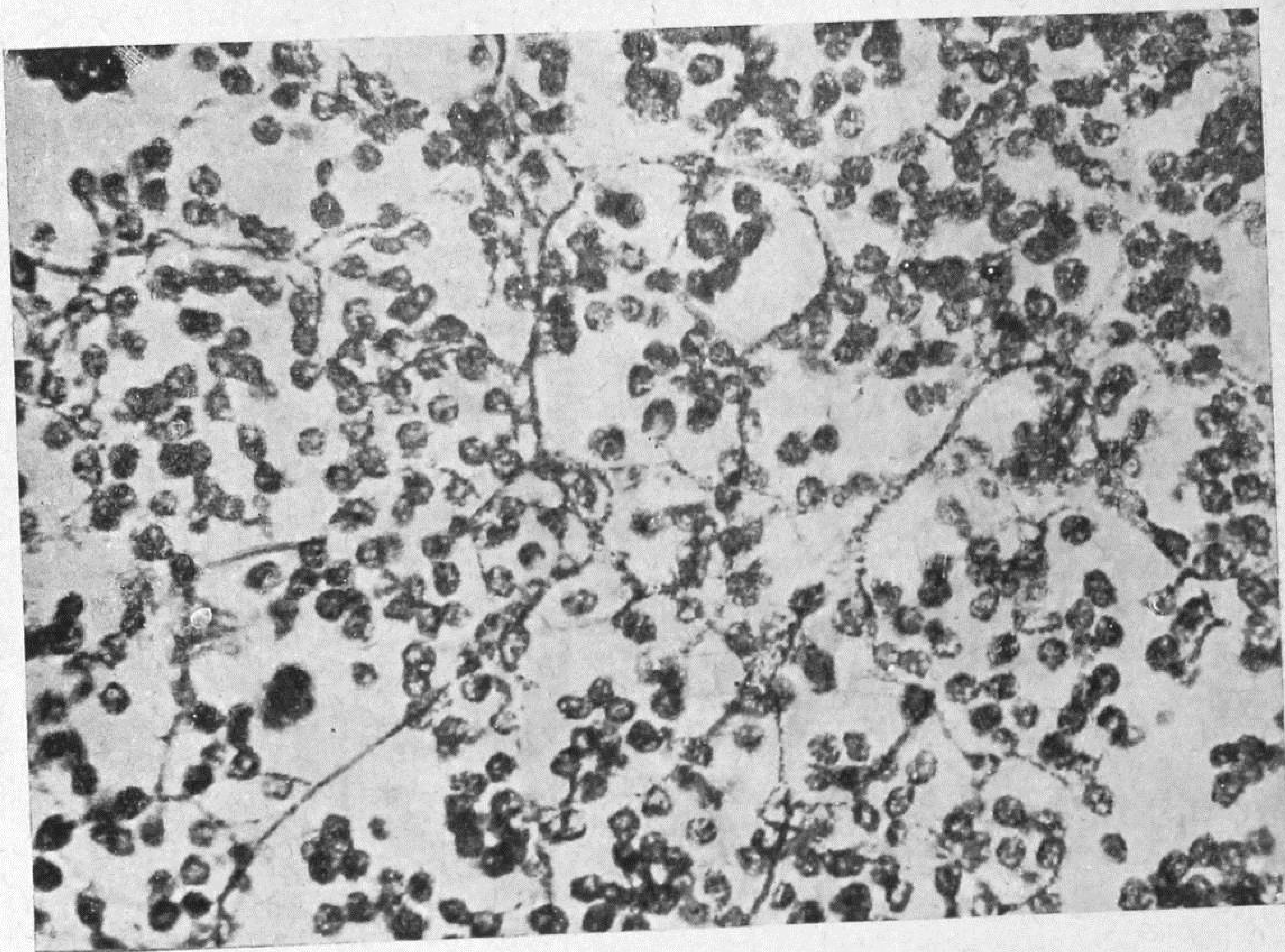


Fig. 11.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Koritska 5 ocul. 4 proiez. 9 giorni dopo la terza trasfusione.

Nelle maglie del reticolo i nidi linfoidi sono relativamente impoveriti di cellule (confronta colle microfotografie precedenti).



Fig. 12.

Linfoadenosi leucemica, gh. linfatica, color. Bielschowsky, obb. Zeiss imm. 1/12 ocul. 6 c., 9 giorni dopo la terza trasfusione.

Reticolo ispessito in grossi tralci; percentuale cellulare sempre ridotta.

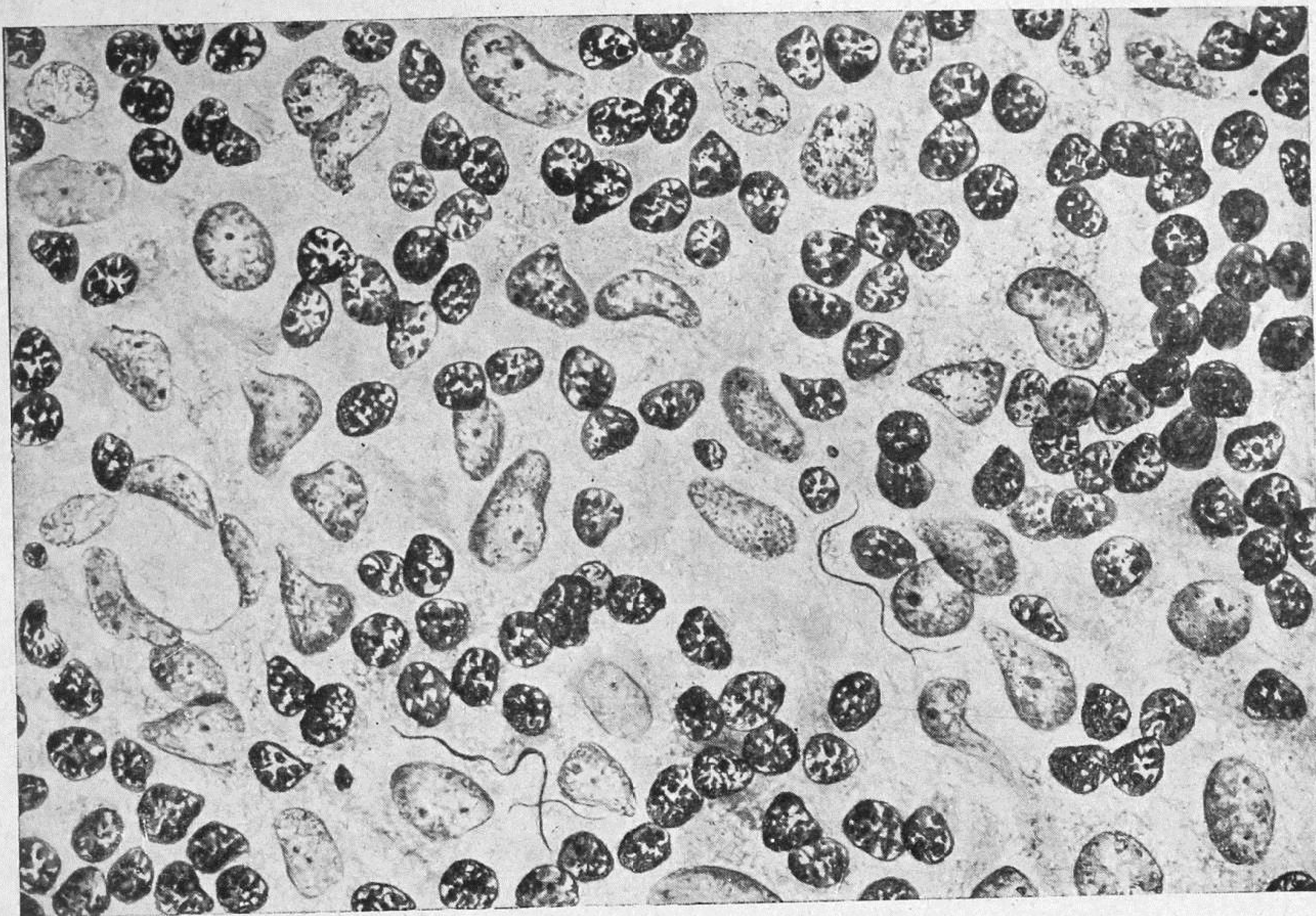


Fig. 13.
Schematica da una gh. linfatica prelevata dopo le prime trasfusioni interleucemiche.
Iª fase: di proliferazione istiocitaria.

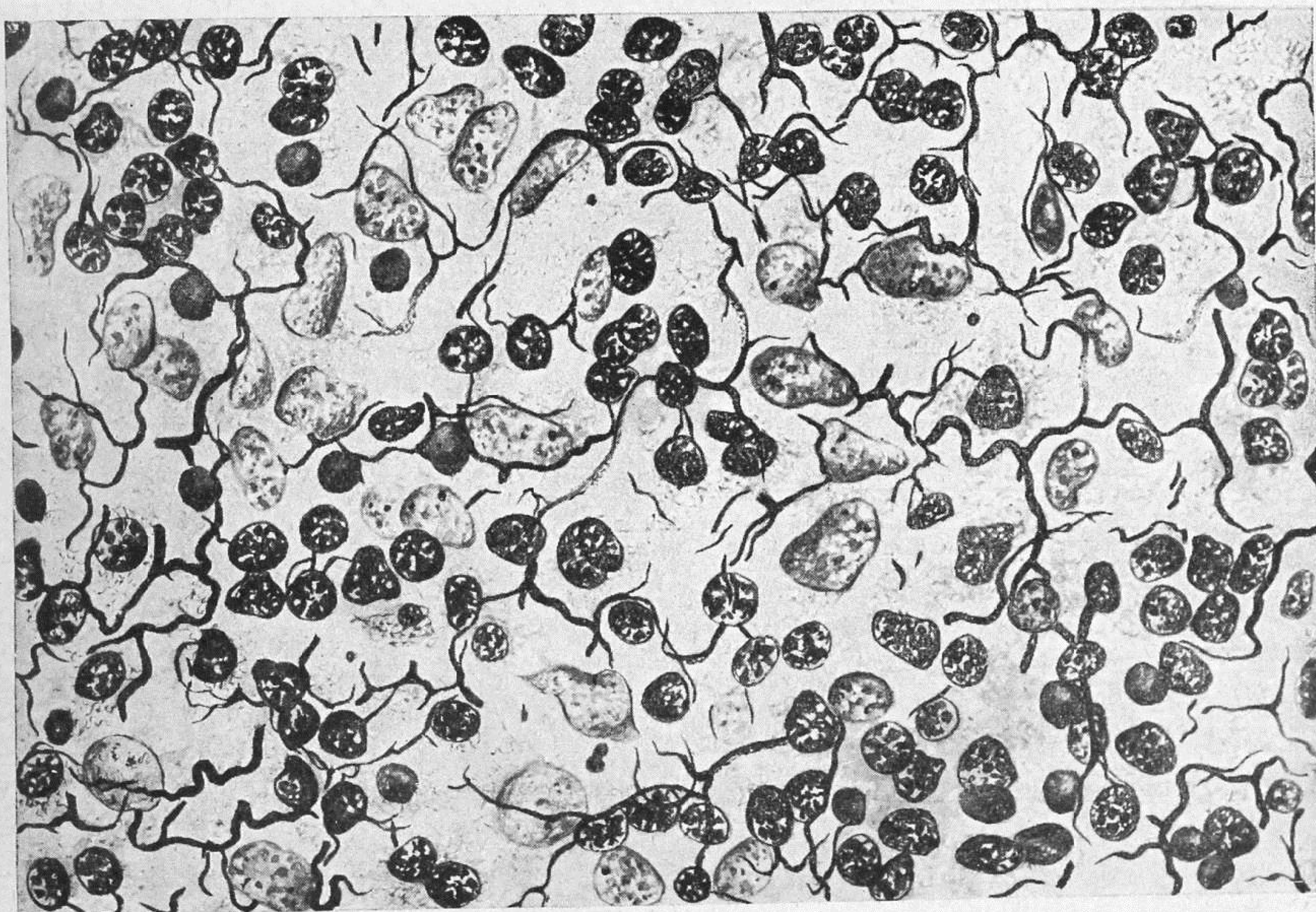


Fig. 14.
Schematica da una gh. linfatica prelevata dopo ulteriori trasfusioni interleucemiche
IIª fase: di formazione del reticolo.

glio analizzandolo, esso si esaurisce in un apporto massivo di stimolo che ha tutte le prerogative dei tratamenti ormonali a tipo sostitutivo. Quali sono queste prerogative e quanto attingono dal fisiologico per sconfinare nel patologico?

*
* *

Per effetto delle trasfusioni di sangue normale sia in toto che soltanto nella componente solida è dimostrata sperimentalmente nell'uomo oltre una attività stimolante la emopoiesi, già intravista da Foà e Pellacani e sostenuta poi da moltissimi AA. con a capo Morawitz, un'influenza iniziale sul R. E.

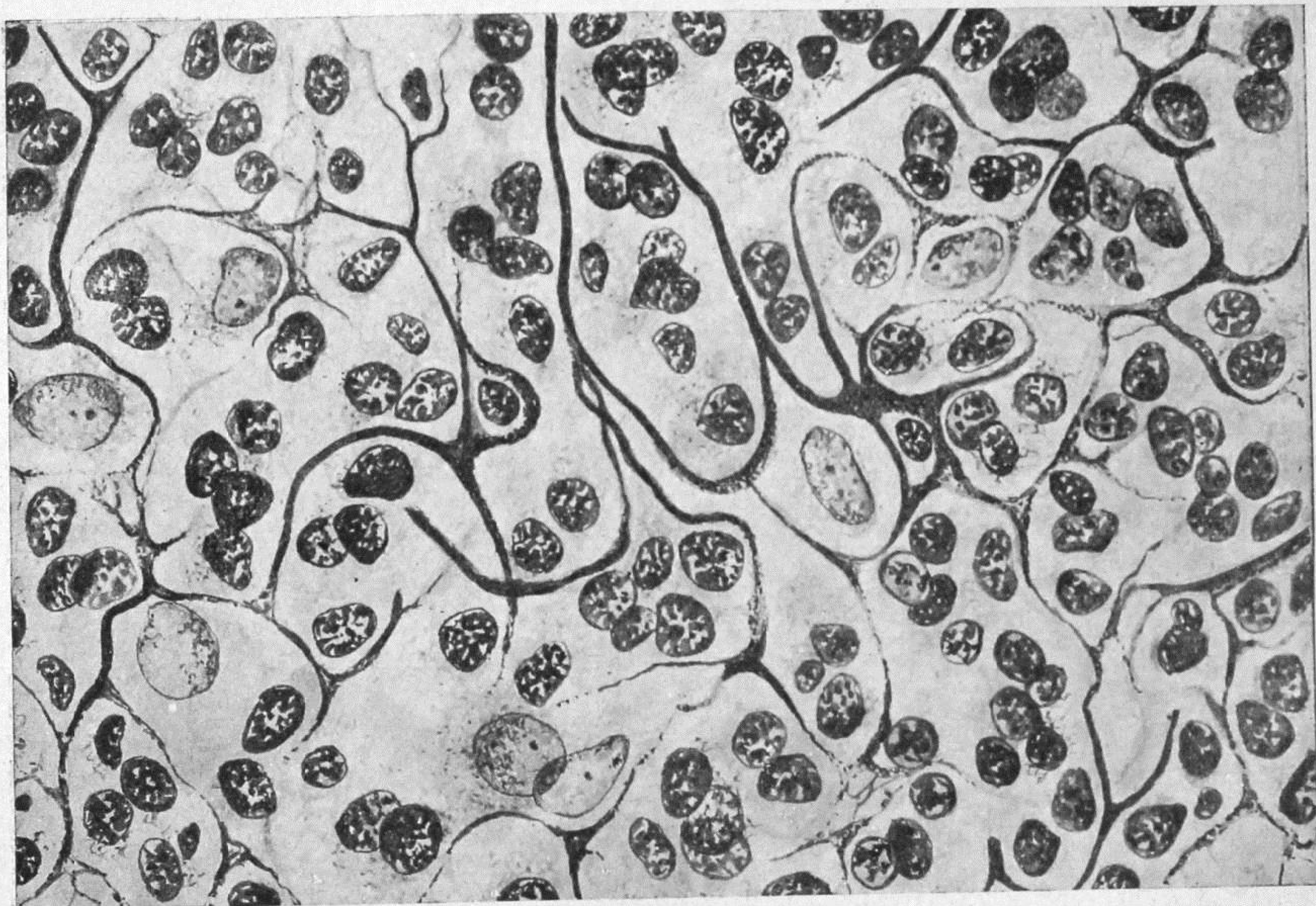


Fig. 15.
Schematica da una gh. linfatica prelevata a trattamento più avanzato.
IIIª fase: di atrofia del tessuto leucemico, con tendenza alla connettivazione.

che ha la più semplice espressione nel suo impegno fagocitario. Si tratta qui evidentemente di una stimolazione elementare che impegna la cellula nella sua morfologia inerte abituale ma non ne eccita il mimetismo morfologico.

Infatti Introzzi ha potuto controllare, come quadro istologico caratteristico, spiccatissima l'eccitazione fagocitaria degli istiociti nel midollo osseo dopo ben nove profuse trasfusioni di sangue compatibile. Kunz in alcuni decessi postrasfusionali notò ugualmente evidenti figure di fagocitosi globulare e pigmentaria nelle cellule reticolari spleniche e poi insieme a Zacherl, indirettamente potè dimostrare tale captazione ematica per l'aumento del contenuto totale di ferro trovato nelle ceneri della milza già in fase immediatamente postrasfusiva.

Anche per trasfusioni in eccesso con sangue totale o globuli rossi, Melli e Stefanutti descrivono accanto ad un infarcimento congestizio midollare una

intensa fagocitosi, mentre solo in questo distretto la stimolazione tissurale si compendia in una iperplasia connettivale vasale, particolarmente della media e avventizia, oltre ad una caratteristica moltiplicazione megacariocitica d'origine plasmatica. Nella milza la cui struttura più ci interessa nel paragone coi reperti ghiandolari da noi presentati, si verifica del pari un grande ingorgo sanguigno e intensa fagocitosi, ma i follicoli restano normali, nessuna alterazione vasale, non fatti iperplastici e di sclerosi. Particolare assai interessante è che negli animali trasfusi con solo plasma l'aspetto istologico della milza resti pressochè normale.

Anche nelle nostre ricerche di controllo un trattamento con sangue fisiologico rispondente a sei profuse successive trasfusioni non ha indotto in sede ghiandolare di leucemia linfatica variazioni sostanziali della impalcatura e del contenuto cellulare leucemico.

Dunque abbiamo esempi concreti, dal fisiologico al patologico, sufficienti ad affermare che la trasfusione di sangue compatibile normale non è capace di indurre variazioni istologiche tendenziali comparabili a quelle tuttora descritte nelle gh. linfatiche leucemiche soggette a trasfusione interleucemica. Soltanto il sangue incompatibile e specie i sieri eterogenei sono tali da indurre pervertimenti parenchimatosi più o meno cospicui, che però rivestono ben altro significato, in quanto corrispondono per lo più a fatti regressivi e degenerativi d'ordine tossico che a loro volta possono avere esito cicatriziale.

Per cui, nel capitolo sulle alterazioni istologiche degli organi determinate dalle trasfusioni, Introzzi può concludere che « dopo l'introduzione di sangue compatibile fisiologico le modificazioni viscerali sono di scarsa entità per l'integrità fisiologica dei visceri stessi ».



Dato che abbiamo introdotto sangue massivo, resta a chiedersi a quale delle sue componenti possano risalire i fatti istologici osservati. Qualora l'indaginosità degli esperimenti opportuni (di cui abbiamo dato un unico esempio realizzato in un lavoro precedente quando cioè iniettammo nel leucemico una emulsione leucocitaria deplasmatizzata) e le possibilità attuali ce lo avessero consentito, essi rivestirebbero una importanza davvero eccezionale per la disquisizione dell'intimo meccanismo onde si generano.

Merita però lo stesso, al punto in cui siamo giunti, di analizzare le ipotesi principali che si possono delineare previa sperimentazione. Infatti già la semplice discriminazione della responsabilità o meno da parte plasmatica e da parte citologica nel determinismo delle varianti istologiche decritte, varrebbe a stabilire meglio la natura dello stimolo che le induce e quindi forse anche a circoscrivere i fattori stessi impegnati nella patogenesi leucemica. Se infatti la componente plasmatica fosse per attributi umorali acquisiti l'agente dell'evoluzione istogenetica descritta, allora potremmo risalire meglio al concetto informatore dell'esistenza in essa di principi attivi sulla cellula R.E., principi specifici per quantità e forse per qualità del terreno patologico cui provengono, probabilmente dello stesso ordine di quelli che contribuiscono a plasmare le cellule nel senso dell'istogenesi leucemica in atto. Tutta la concezione etio-patogenetica costituzionale endocrino-umorale delle leucosi

troverebbe in questi risultati positivi da parte umorale un certo conforto se pure non una prova definitiva.

Infatti è alla componente serica che molti AA. riportano essenzialmente l'efficacia delle trasfusioni in genere, riguardata da un punto di vista eccito-funzionale (Rossius, Kallius, Kunz) ed è appunto il mestruo umorale che, tra le frazioni lipoidee e proteiche di difficile interpetazione funzionale, racchiude gli increti correlatori e regolari dell'atteggiamento fisio-costituzionale la cui deviazione quantitativa o funzionale reciproca sarebbe fomite, secondo la scuola costituzionalista, di rispettiva deviazione citopoietica linfoide e mieloide, fino a culminare nella sindrome leucemica, così come il temperamento può divenire malattia.

D'altra parte, a più riprese si è dimostrato che il plasma diviene in condizioni sperimentali e patologiche per lo meno il tramite più ricco di principi eccito-funzionali ad azione definita. Ad esempio è nel siero di animali salassati che Carnot e Deflandre avevano potuto dimostrare l'esistenza di un cospicuo potere emopoietico, è nel plasma dell'uomo pletorico che P. E. Weil ha controllato l'esistenza di principi eccito-formatori del sangue.

Le ricerche di Melli e Stefanutti dirette fra l'altro a selezionare l'attività della parte corpuscolata e di quella plasmatica sui tessuti emoformatori, hanno permesso ad es. di distinguere che alla parte liquida spetta una eccitazione specificamente proliferativa megacariocitica midollare, mentre a quella solida rossa l'eccitazione fagocitaria degli emoistioblasti e in alcuni distretti connettivale vasale (midollo osseo). Questi compiti separati così elementarmente persino nell'ambito plasmatico, sono sufficienti a fornire un'idea delle singole competenze eccito-proliferative e delle interazioni che si possono svolgere quando principi in eccesso o in carenza o patologici quali quelli sospettati si agitino nel sangue di trasfusione.

Abbiamo poi numerosi elementi per considerare non indifferente, anzi sotto taluni riguardi addirittura essenziale nell'azione di stimolo emopoietico, la componente cellulare di trasfusione, la cui attività sarebbe legata secondo le vedute degli AA. proprio a disfacimento del sangue trasfuso (Morawitz). Mentre è chiaro che abitualmente questa concezione si riferisce alla massa globulare rossa la cui parziale fagocitosi e cataresi postrasfusiva è dimostrata oltre che dalle indagini già riferite di Introzzi, di Kunz e Zacherl, di Melli e Stefanutti, da quelle di Ceresoli, Màsao Ono, Miygawa, ecc., nelle comuni trasfusioni non possiamo prendere in considerazione l'eventuale compartecipazione all'azione di stimolo della componente bianca del sangue indotto a causa della sua relativa scarsità rispetto alla massa plasmatica e rossa che vi corrispondono. Però vi sono ricerche interessanti che riguardano l'azione di leucociti omologhi ed eterologhi isolati e massivamente indotti per via venosa su alcuni tessuti del recettore. A parte la speciale distribuzione viscerale che con una prova di carico i leucociti subiscono (Christeller e Eisner, Borghi, Tramontano) — le cui caratteristiche e significato abbiamo già ampiamente discusso in raffronto alla concentrazione viscerale dei leucociti leucemici intertrasfusi — sembra dimostrato come da un trattamento sufficiente con leucociti omologhi od eterologhi si possa ottenere la sostituzione di un midollo quasi adiposo con un midollo largamente funzionante per aumento quantitativo di cellule bianche granulose e degli elementi meno differenziati, con diminuzione relativa delle cellule della serie rossa (Borghi), modificazioni che

si sintetizzano in una azione diretta sul midollo osseo comportante uno stimolo eccitatore per la differenziazione e maturazione dei leucociti (Introzzi). Non solo, ma con innesto massivo e ripetuto di leucociti Borghi ha constatato nei conigli un quadro completo di stimolazione dell'apparato reticolo-istiocitario che nei topi conclude con una proliferazione di nidi mieloidi nella milza, ove si parla anche di metaplasia mieloide dei follicoli linfatici, nel fegato e nelle gh. linfatiche con un quadro che l'A. definisce « simil-leucemico ».

Quest'azione di stimolo dovrebbe realizzarsi, analogamente a quanto accade per la serie rossa, a traverso una utilizzazione dei prodotti di leucocateresi. In effetto le leggi di biologia generale sui fenomeni di accrescimento e di proliferazione cellulare insegnano che dalla disintegrazione dei tessuti avrebbero origine dei principi capaci di stimolare l'accrescimento e la moltiplicazione delle cellule dei tessuti omologhi (Miyagawa). Questi principi sospettati da Virchow (Wundez) e da Ehrlich (Wuchstoffe) presero successivamente maggiore consistenza e varia denominazione a seconda dell'interpretazione che si diede alla loro essenza e funzione; ad essi corrispondono in tesi generale le sostanze di Ross (Auxcentics), di Carrel (trefoni) di Centanni (blastine) ed in specie, più definitamente secondo le ricerche di Haberland, gli « ormoni di disfacimento » (Zerfallshormone), originati cioè dalla disgregazione cellulare, che assumerebbero funzione riparativa sotto il termine preciso di « ormoni di accrescimento » (Wuchserungshormone). In campo patologico tumorale si sono delineati analoghi principi eccito-proliferativi quali i « necrormoni » di Caspari.

In conclusione nella citocateresi più o meno attiva si produrrebbero delle isocitolisine « che partecipano alla produzione dei prodotti di stimolo, sostanze che andrebbero a stimolare gli elementi omologhi » (Introzzi).

Negli esperimenti riportati del Borghi, siamo di fronte a un caso tipico di stimolazione omologa: i leucociti apportati probabilmente a traverso alla loro cateresi complessa, eccitano la produzione di quelli autoctoni con una revivescenza del potere granulocito-evolutivo della cellula R. E. che porta al quadro simil-leucemico midollare ed extramidollare descritto.

Accanto all'iperplasia parenchimale diretta, a noi interessa questo esempio tipico sperimentale di metaplasia reticolare nel senso della richiesta funzionale specifica che prodotti specifici leucocitari, evidentemente di autoformazione o di autosecrezione, svolgono sulla cellula quiescente in fase di riposto cito-evolutivo. Non più semplice fagocitosi, allo scopo forse anche di liberare i principi eccito-funzionali del tipo menzionato, ma messa in opera del mimetismo reticolare evolutivo, omologo a quegli elementi che si sacrificano nel recettore.

Comunque, nel nostro caso, a seguito dell'apporto cospicuo di elementi mieloidi nell'ambiente linfatico e della loro lisi attiva immediata, non assistiamo ad un indirizzo omologo con evoluzione granulocitica della cellula reticolare, ma soltanto al loro progressivo aumento nella morfologia basale, con successivo impulso del reticolo che si accresce ed ispessisce fino ad imbrigliare la citologia leucemica vera e propria sensibilmente impoverita.

È piuttosto un riportarsi ai risultati ottenuti da Carrel nelle culture in vitro, secondo cui i prodotti di disfacimento leucocitario eccitano l'evoluzione fibroblastica dell'emoistioblasto, la cui sensibilità di fronte a stimoli endo-

geni è dimostrata con chiarezza dalle belle esperienze di Torrioli e collaboratori le quali porterebbero a riconoscere nei granuli lipoidei provenienti dalla milza un'azione inibente della citoevoluzione ematica dell'emoistioblasto.

Del resto per quanto riguarda la iperplasia leucemica linfatica, non è affatto dimostrato che l'istiocita debba essere direttamente cellula stipite di evoluzione linfatica (metaplasia linfoide dell'istiocita) salvo a parteciparvi secondo talune vedute morfogenetiche, in più o meno cospicua proporzione (istiocita linfoide). Se però, come per noi sembra probabile, il suo impegno metaplasico fosse richiesto in maniera importante o addirittura totalitaria, sarebbe allora da considerarsi questa sua direttiva patologica già un importante fattore che ne limita la duttilità da parte dei « trefoni » granulocitici, così da ridurre di fronte ad essi le sue possibilità reattive compensatorie nei limiti del quadro istologico che abbiamo rilevato.

Ma quando la cellula reticolare fosse impegnata in qualche misura nella metaplasia leucemica diffusa, come sicuramente accade nella leucemia mieloide, allora è da considerare che l'evoluzione del tessuto reticolare consta evidentemente di varie tappe morfologiche, come del resto anche la serie degli aspetti istologici ghiandolari postrasfusivi presentati, e che la sensibilità e il polimorfismo delle cellule che lo costituiscono, risentono nell'esperimento di trasfusione quanto è concesso dalla qualità e dalla quantità dei principi che verso di esse hanno tropismo funzionale, incontrandosi verosimilmente per analogia fisiopatologica con altri principi eccito-funzionali inibitori o antagonisti che siano, di pertinenza del substrato isto-umorale del recettore. Quindi potremmo spiegare e dovremmo accettare soltanto il delinearsi sotto la loro influenza di questa funzione di « arresto » transitorio, parziale, distrettuale dei caratteri leucemici, caratterizzata da una reticolo-fibrocitosi tendenziale con relativa rarefazione delle cellule leucemiche, senza pretendere l'inversione compensatrice dei caratteri citoevolutivi della forma sistemica in atto verso quella controlaterale, quale dovrebbe delinearsi se effettivamente l'intensità e la natura dello stimolo apportato fosse paragonabile a quella responsabile della stessa evoluzione leucemica del donatore.

Qui abbiamo cercato d'interpretare ed esaurire la patogenesi dei fenomeni osservati nell'ambito di quelli del ricambio citologico normale e delle leggi che sembrano regolare il ritmo cateretico e proliferativo dei tessuti omologhi. Ma, a parte che si tratta di tessuti specificamente patologici e che quindi il rapporto tra leucocateresi e stimolazione tissurale assume un valore extrafisiologico, resta a considerare tutto l'influsso diretto, totale o parziale che sul loro esito può avere avuto la componente umorale per le ragioni costituzionali che rappresentano la premessa informativa di quest'ordine di ricerche.

D'altra parte un legame fra attività corpuscolare e plasmatica sulla base più o meno lontana delle leggi fisiologiche che singolarmente le si addebitano, può anche sussistere, sia indipendentemente, sia in correlazione. Ad esempio come alcune interessanti ricerche riferite da Introzzi dimostrerebbero che il sangue venoso splenico di animali anemizzati per via tossica contiene princìpi stimolanti l'emopoiesi (Carnot, Istomanova e Tschlilipekowitz), possiamo domandarci se ciò avvenga per la presenza in esso semplicemente di prodotti cateretici o per mediazione di una funzionalità splenica di tipo ormonale derivante da abnorme elaborazione cateretica (utilizzazione ed elaborazione splenica dei principi di disfacimento cellulare a scopo rigenerativo).

In effetto sarebbe molto importante poter dimostrare che gli organi impegnati massivamente nel processo cateretico extrafisiologico fossero allora in grado di elaborare in eccesso quei principi stimolanti l'emopoiesi che normalmente non si riescono a dimostrare con chiarezza. Ciò in quanto si delineerebbe una mediazione viscerale — cioè degli organi di accumulo degli elementi trasfusi — nella produzione di quelle sostanze eccito-formative etichettate con varia terminologia che, secondo gli AA. su citati, deriverebbero direttamente dalla disintegrazione cellulare. La portata di questi fatti in terreno patologico non ci è dato nemmeno di intravvedere per quanto in condizioni leucemiche il R. E., impegnato nella speciale istogenesi tissurale autoctona, venga a essere qui menomato nel senso della sua abituale funzionalità, così da mettere in dubbio la sua stessa compartecipazione attiva al semplice processo di leucocateresi massiva che immediatamente si realizza nella trasfusione interleucemica.

Qualunque sia il meccanismo che si svolge nel richiamare il mimetismo morfologico e funzionale della cellula R. E. e che abbiamo cercato di prospettare nella sua luce complessa con varie ipotesi derivanti dalla migliore interpretazione degli aspetti istologici descritti, va precisato che lo stimolo trasfusivo che li determina rappresenta un apporto presto esauribile, agente a tipo di trattamento sostitutivo. Perciò, oltre ad essere insufficiente a determinare una condizione stabile regressiva e magari di inversione metaplasica come suggerirrebbero le leggi biologiche che abbiamo discusso, come tutti i trattamenti sostitutivi ben presto che sia sospeso permette la ripresa tumultuosa del fatale orientamento tissurale leucosico.

È già molto però per le nostre conoscenze fisiopatologiche su questo problema così pieno di punti oscuri, il poter dimostrare da parte della trasfusione crociata una attività speciale che influenza il mimetismo tissurale della metaplasia in atto quale non si realizza con il semplice apporto di sangue fisiologico e che si compendia in una evidente atrofia distrettuale del tessuto leucemico con quella tendenza alla connettivazione, delineata nei suoi primissimi stadi che abbiamo sinteticamente definito « precicatriziale », e quale non siamo abituati ad osservare nella uniforme progressiva invasione cellulare leucemica.

RIASSUNTO

Il tessuto leucemico linfatico (linfoadenosi leucemica cronica) non è indifferente allo stimolo trasfusivo interleucemico con sangue mieloide ad alto titolo leucocitario. Esso risponde in sede ghiandolare con successivi aspetti istologici deviati che ne scompaginano la tipica compattezza iperplastica e che si possono sintetizzare in:

1) una *fase di proliferazione istiocitaria* (revivescenza e dilagamento di cumuli di cellule istioidi a tipo di centri germinativi, diffusa infiltrazione istiocitaria del tessuto leucemico) che conduce;

2) ad una *fase reticolare* (le cellule istioidi si circondano di numerosissime fini fibrille di reticolo che si irradiano nel tessuto leucemico) e conclude;

3) con una *fase precicatriziale* (caratterizzata da ispessimento in grossi tralci del reticolo e impoverimento relativo della percentuale citologica leucemica);

Nessun rapporto con tale evoluzione offrono i controlli eseguiti in L. L. sottoposti a ripetute cospicue trasfusioni di sangue fisiologico.

Seguono ipotesi e loro critica intorno alla complessa fisiopatogenesi dei reperti descritti per un tentativo di precisazione dei principi eccito-evolutivi che influenzano il particolare mimetismo sperimentale della cellula R. E.

BIBLIOGRAFIA.

1) Borghi B. *L'azione dei leucociti omologhi ed eterologhi iniettati negli animali.* Boll. Ist Sieroterapico Milanese, 1931, pag. 47.

2) Carnot. *Sur le mécanisme de l'yperglobulie provoquée par le sérum d'animaux en rénovation sanguigne.* Cpt. rendu des séances de la Soc. de Biol., 1906.

3) Ceresoli A. Atti delia Soc. Lomb. di Scienze med. e biologiche, vol. XIV, fasc. 2, 1925.

4) Christeller e Eisner. *Ueber die Verteilung arteigener in die Blutbahn transplantierten Leukocyten im Organismus,* ecc. Klin. Wochenschr., 1928, n. 51, pag. 2242.

5) Gosio R. *Sul potere mielotossico e leucolitico di alcuni sieri leucemici. 27° Congresso di Med. Interna,* Parma, 1927.

6) Gosio R. *Comportamento della « curva leucocitaria » nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue.* Policlinico, Sez. Med., 1929.

7) Id. *Sulle autoemoinoculazioni nelle leucemie croniche.* Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 1929-30.

8) Id. *Considerazioni e impostazione sperimentale su alcuni orientamenti etio-patogenetici delle leucemie croniche.* Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, a. LXI, fasc. III, marzo 1935, XIII.

9) Id. *Prime osservazioni sull'innesto reciproco di sangue « mieloide » e « linfoide » nelle leucemie croniche.* (1° Osservazioni immediate; 2° Osservazioni tardive). Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 28 aprile 1935, XIII.

10) Id. *Sviluppi critici e concezione sperimentale intorno alla supposta componente endocrina delle leucemie croniche.* Policlinico, Sez. Med., a. XLII, 1935.

11) Id. *Sulla biologia di leucociti leucemici trasfusi in ambiente leucemico.* Fisiologia e Medicina, a. VI, 1935.

12) Id. *Ulteriore contributo allo studio della fisiopatologia del leucemico. (Ricerche complementari alle trasfusioni inteleucemiche).* Policlinico, Sez. Med., 1937.

13) Id. *Reperti istologici nelle ghiandole linfatiche di leucemici cronici linfoidi sottoposti a ripetute trasfusioni interleucemiche di sangue mieloide.* Atti delXLI Congresso della Soc. Ital. di Med. Int., Bologna, ottobre 1935.

14) Haberland. *Erfahrungen ueber 80 Bluttransfusionen in Menschen.* Deutsch. Zeit. f. Chirurg., CXLV, 5-6, 1918.

15) Introzzi P. *La trasfusione del sangue nei suoi effetti biologici e nelle sue applicazioni cliniche.* Pavia, 1937.

16) Kallius H. *Experimentelle Untersuchungen ueber die Wirkung des Serums bei vitalen Bluttransfusionen.* Deutsch. Z. Chir., 212, 1928.

17) Kunz H. *Zur Frage der Transf. ortfremds Blutes.* Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie, v. 320, 1929.

18) Kunz H. u. Zacherl M. K. *Der Eisengehalt der Milz nach Bluttransfusion.* Wien Klin. Wochr., pag. 1406, 11 novembre 1932.

19) Masao Ono. The Japan Med. World, vol. IX, n. 1, pag. 31.

20) Melli e Stefanutti. *Osservazioni in corso di iperglobulia sperimentale da trasfusioni in eccesso.* Haematogica, 1935, vol. XVI.

21) Miyagawa. The Japanese Journ. of exper. Med., vol. 8, n. 3, 1930.

22) Rossius. *Ein Tierexperimenteller Beitrag zur Frage der Bluttransfusion.* Arch. Klin. Chir., 137, 582, 1924.

23) Torrioli M. *Tentativi di terapia splenica nella leucemia mieloide.* Boll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 26 giugno 1937, XV.

24) Tramontano. *Milza e leucolisi.* Pathologica, n. 492, vol. XXIV, 1932.

III.

OSPEDALE DEI FATE-BENE-FRATELLI IN ROMA - REPARTO DI MEDICINA.

Esperienze cliniche con insulina-zinco-protamina.

Dott. GIOVANNI BORROMEO, primario medico.

L'azione preziosa dell'insulina nella cura del diabete non manca d'inconvenienti, principale tra tutti la sua rapidità e transitorietà, per cui anche ripetendo più volte al giorno la somministrazione del farmaco il ricambio glucidico ed in particolar modo il livello glicemico subiscono nelle 24 ore ampie e brusche oscillazioni non indifferenti per l'organismo del malato. Ciò non ha grande importanza pratica nella maggior parte dei casi, ma chiunque abbia un poco larga esperienza nel trattamento del diabete conosce quei casi particolarmente frequenti nelle forme giovanili gravi cioè proprio nei casi più bisognevoli della terapia insulinica in cui è difficilissimo talora anzi del tutto impossibile trovare la dose insulinica e il trattamento dietetico del caso. Con grande facilità il malato presenta disturbi ipoglicemici anche gravi in alcune ore del giorno, mentre in altre la glicemia sale molto sopra la norma e compare la glicosuria. Il desiderio quindi di somministrare l'insulina in una forma capace di agire più blandamente e più continuamente, in modo cioè meno grossolano e più somigliante alla somministrazione di insulina che il pancreas fa all'organismo è stato sempre sentito e non sono mancati i tentativi infruttuosi prima della scoperta di Hagedorn e collaboratori.

Come rammenta lo stesso Hagedorn (1) si è tentato dapprima di iniettare l'insulina in emulsione o in sospensione in olio o in sostanze simili oppure di iniettare contemporaneamente una sostanza vaso-costrittrice e finalmente di adoperare un composto di insulina scarsamente solubile nei tessuti. Nell'Istituto di Hagedorn questo ultimo metodo è stato tentato per anni senza successo. È noto che finalmente Hagedorn pensò di combinare l'insulina che in questo caso agisce come un acido (mentre nel cloridrato d'insulina agisce come una base) con delle protamine. Sono queste corpi proteici relativamente semplici privi di zolfo e a funzione basica molto forte, si trovano nello sperma dei pesci e si distinguono in *mono di* e triprotamine a seconda del loro contenuto di 1, 2 o 3 dei costituenti basici Lisina, Arginina e Istidina. Dopo molte prove la scelta di Hagedorn si è fermata su di una monoprotamina non mai prima descritta, proveniente dallo sperma del Salmo Iridius. Dalla grandissima quantità di esperienze fatte nell'Istituto di Hagedorn risultò che l'azione ipoglicemizzante di questo insulinato di protamina era assai più lenta e molto più prolungata di quella dell'ordinaria Insulina. L'esperienza clinica protratta per due anni su 85 pazienti di tutte le età e di tutte le gravità e con infiniti controlli sulla gli-

cemia, la glicosuria, e l'eliminazione urinaria dell'ammoniaca, confermò brillantemente questo fatto fornendo al medico una nuova arma potente contro il diabete e aprendo quella che con giustificato entusiasmo Joslin chiama l'« era Hagedorn » nel trattamento del diabete (2). Fu visto che l'azione culminante abitualmente osservata tre-quattro ore dopo la somministrazione dell'insulina ordinaria è largamente evitata con l'insulinato di protamina. Inoltre l'effetto dell'insulina di protamina è più prolungato grosso modo circa due volte quello dell'insulina ordinaria (Hagedorn loco citato). Senza aumentare il numero delle iniezioni Hagedorn e collaboratori potettero diminuire le fluttuazioni della glicemia, ridurre, o sopprimere l'escrezione d'ammoniaca e nello stesso tempo ridurre il rischio della ipoglicemia.

Le reazioni ipoglicemiche oltre ad essere meno frequenti, furono più graduali, cosicchè i pazienti ne erano consapevoli e in grado di fronteggiare la situazione.

Poco adatto nei casi acuti, (coma), in cui è più desiderabile per la sua rapida azione l'insulina ordinaria, l'insulinato di protamina si mostrò eccellente nelle complicazioni, specie nei casi complicati da neurite e nell'epatomegalia del diabete giovanile. Inoltre Hagedorn vide che nei pazienti dimessi dall'ospedale, specie nei bambini, era molto più facile mantenere anche fuori dell'ospedale la regolazione del diabete con l'insulinato di protamina che non con l'insulina ordinaria.

Hagedorn e collaboratori videro (e questo come vedremo più innanzi ha grande importanza pratica per l'orario di somministrazione del rimedio) che dato il contegno più regolare della glicemia durante la notte e il suo decorso molto più irregolare durante il giorno l'effetto più dolce e protratto dell'insulinato di protamina si è dimostrato particolarmente utile la notte; e se l'insulina ordinaria viene data al mattino dopo che la sera precedente è stato somministrato l'insulinato di protamina, nella maggior parte dei casi l'insulina ordinaria è molto meno violenta nei suoi effetti perchè data al momento in cui l'organismo è in buon equilibrio e la glicemia abbastanza bassa.

Perciò Hagedorn ha ottenuto i migliori risultati dando l'insulina ordinaria al mattino e l'insulinato di protamina alla sera. Rimandiamo per ulteriori dettagli al lavoro originale.

I brillanti risultati di Hagedorn non tardarono a trovare la più ampia conferma specialmente in America, sia nell'Istituto di Joslin che nell'Università di Toronto. Due collaboratori di Joslin precisamente Root e White (3) visitarono nell'estate 1935 l'Istituto di Hagedorn che mostrò loro i risultati e fornì abbondante materiale per l'esperienza.

Essi ebbero da Hagedorn delle fiale di 5 cmc. di Insulina Danese Leo da 40 unità, da aggiungere al momento dell'uso ad ogni fiala 1 cmc. di soluzione contenente la protamina e del fosfato di sodio che deve agire da tampone. Le fiale andavano agitate al momento dell'uso.

Gli autori americani paragonarono in un soggetto normale la curva oraria (per 10 ore) dopo l'insulina comune e dopo l'insulinato di protamina. Nel primo caso hanno ottenuto una curva che si abbassa rapidamente e già dopo tre ore risale, mentre con l'insulinato di protamina la curva scende molto lentamente seguitando nella sua discesa fino alla fine del periodo di osservazione.

In complesso essi confermarono pienamente i risultati di Hagedorn pur facendo qualche riserva su alcuni inconvenienti consistenti specialmente nella incomodità di dover preparare volta per volta il miscuglio e nella sua instabilità. Nell'azione lenta e graduale desiderabile in genere, ma inadeguata nella acidosi e nelle infezioni. Infine nella difficoltà in molti casi di controllare la iperglicemia susseguente ai singoli pasti.

Già da queste prime esperienze degli autori americani cominciarono delle discrepanze fra essi e gli autori danesi per ciò che riguarda l'orario di somministrazione della medicina e la ripartizione dei pasti nella giornata ma di questi problemi così importanti per la pratica attuazione della cura parleremo più innanzi dettagliatamente.

Intanto le conferme sull'utilità del nuovo prodotto andarono facendosi sempre più numerose per opera di Strague e collaboratori (4), di Kerr e collaboratori (5), di Bennet e Gill (6), di Lawrence e Archer (7), di Dogliotti e Montuschi (8) e di molti altri autori sopratutto in America, in Inghilterra e nei Paesi Scandinavi.

Poche le voci discordi, tre queste, è da notare una pubblicazione di Allen in cui viene riferita la storia di un caso di diabete giovanile grave da lui seguito fin dal 1922 e in cui con l'insulina ordinaria si era riusciti ad ottenere con accorgimenti nella dieta e nell'orario dell'iniezione, un buon equilibrio e in cui il tentativo di sostituire l'insulinato di protamina alla vecchia insulina produsse disturbi gravissimi e prolungati.

Certo che l'insulinato di protamina era lungi dal rappresentare la perfezione ma non doveva come vedremo tardare l'ulteriore perfezionamento. Sia qui incidentalmente ricordato che per opera di Melville Seyum era stato intanto preparato dal pancreas un prodotto cristallizzato a cui fu dato il nome di insulina cristallina e che paragonato da Freund e Adler (10) all'insulina ordinaria e all'insulinato di protamina avrebbe secondo essi mostrato di comportarsi come questo ultimo. Ma il progresso importante fu l'introduzione dello zinco nella composizione e la nascita così del prodotto definitivo che ha completamente sostituito il primitivo insulinato di protamina.

Già nel 1935 Scott e Fisher (11) avevano mostrato che l'aggiunta di piccole quantità di zinco all'insulina ne ritarda notevolmente l'azione rendendola più lenta e graduale. Rabinowitch (12) vide che l'aggiunta di zinco in grandi quantità all'insulina ordinaria può talmente rallentarne l'azione da giungere a inibirla del tutto, al punto che Ricketts vede addirittura nello zinco il fattore largamente responsabile dell'azione della zincoprotamina. Fu merito precisamente di Scott e Fisher dell'Università di Toronto di combinare i vantaggi dell'insulinato di protamina con quelli della zincoinsulina creando così la forma definitiva della Insulina zincoprotamina (13-14).

L'azione di questa si è mostrata ancora più graduale e più lenta e il composto ottenuto, naturalmente in sospensione, è molto più stabile mantenendo la sua efficacia per almeno sei mesi e non richiedendo più dal medico curante la necessità di mescolare al momento dell'uso due prodotti differenti. Contrariamente a quanto afferma Richetts la peculiare azione dell'insulina zincoprotamina non è dovuta esclusivamente o quasi allo zinco, ma alla combinazione protaminica a cui l'aggiunta di zinco conferisce maggiore stabilità e maggiore durata di azione. Ecco ad es. quanto riferi-

scono Strague e Rynearson (15) della Mayo Foundation. Essi fecero studi comparativi sulla durata dell'effetto ipoglicemizzante di varie preparazioni d'insulina su giovani pazienti con diabeti gravi di lunga durata.

Le osservazioni mostrarono che la precipitazione dell'insulina con le protamine come è stata fatta da Hagedorn porta un marcato rallentamento e prolungamento della sua azione. La aggiunta di sali solubili di zinco in piccole quantità alla protamina insulina causa un ulteriore rallentamento della sua azione mentre il calcio esercita un effetto opposto.

L'insulina cristallina contenente piccole quantità di zinco (zinco-insulina) così come è preparata da Sahyum agisce per un periodo soltanto un poco più lungo dell'insulina ordinaria.

Anche Myers e Perkin (16) videro poca differenza fra l'insulina comune e l'insulina cristallina.

La sospensione di insulina zincoprotamina è divenuta quindi il prodotto definitivo di insulina ad azione ritardata ormai usata largamente in tutti paesi anglosassoni e scandinavi.

Così come è descritta da lrapporto ufficiale del *Council on Pharmacy and Chemistry* (17) il prodotto ha le seguenti caratteristiche: « ogni cmc. del prodotto a 40 unità contiene 40 unità d'insulina insieme a 0,30-0,50 milligrammi di protamina e da 0,08 a 0,10 milligrammi di zinco. La preparazione contiene inoltre fosfato acido disodico in quantità sufficiente per mantenere la sua concentrazione in joni idrogeno ad un Ph compreso fra Ph 7,1 e Ph 7,4. Questo sale tampone espresso in sale anidro ($Na_2 H P O_4$) rappresenta non meno del 0,15 e non più del 0,20 % del prodotto finale. Il preparato contiene approssimativamente 1,6 % di glicerina per completarne l'isotonia e 0,20 % di cresolo o 0,25 % di fenolo come antisettico ».

Secondo la maggior parte degli autori, mentre l'insulinato di protamina agisce per un tempo circa doppio dell'insulina ordinaria la insulina zincoprotamina è capace di far sentire la sua azione per 24 ore (18).

***

Quando e come si deve usare la nuova insulina? Benchè nei Paesi anglosassoni e scandinavi sia ormai usata su larghissima scala, specie in America, non si può dire però che essa sia uscita dal suo stadio sperimentale.

Lo scopo della nuova preparazione è quello di ottenere un'azione insulinica più lenta e graduale così da richiedere una sola iniezione nelle 24 ore, diminuendo in questo modo l'incomodo per il paziente, ma è anche e sopratutto l'impedire le brusche oscillazioni della glicemia che specie nei diabetici gravi si osservano con la vecchia insulina.

Premesso ciò è desiderabile estendere l'uso dell'insulina zincoprotamina a tutti i diabetici indistintamente o si deve riservarla solo a casi in cui con la vecchia insulina non si ottenne il controllo e a quelli in cui speciali esigenze d'indole pratica ed economica rendono desiderabile una iniezione unica nella giornata? Perchè sia giustificata la somministrazione del nuovo prodotto a tutti i diabetici indistintamente, bisognerebbe dimostrare che il suo uso renda il controllo del diabete più completo e perfetto di quello che non faccia la vecchia insulina e prevenga meglio le cosidette complicazioni diabetiche o per lo meno che il suo sia più facile che non quello dell'insulina ordinaria.

Cosa molto naturale nei primi mesi dell'uso del nuovo prodotto e specie quando si adoperava ancora l'originale insulinato di protamina, la tendenza degli autori era quella di consigliare l'uso della nuova insulina solo in casi particolari e di combinarla spesso con la vecchia insulina. Inoltre si escludevano dall'uso della protamina insulina tutti i casi acuti come coma diabetico, infezioni, interventi chirurgici e così via.

Così per l'insulinato di protamina Hagedorn (1) ne sconsigliava senz'altro l'uso nel coma diabetico e afferma che quando il trattamento con insulina ordinaria dà risultati soddisfacenti non c'è nessuna ragione di ricorrere all'insulinato di protamina.

La stessa conclusione trassero sul principio Root, Marble e gli altri collaboratori di Joslin (loco citato) i quali fecero rilevare anche il facile inconveniente del mancato controllo da parte dell'insulinato di protamina dell'iperglicemia subito susseguente ai pasti e ciò per la sua azione troppo lenta. Anche essi erano d'accordo sulla controindicazione degli stati acuti e d'acidosi.

Lo stesso più o meno tutti gli altri autori come Strague e collaboratori (loco citato).

Ma queste riserve sono ormai vecchie nella breve ma intensa storia della insulina protamina. Esse si riferiscono al periodo in cui si adoperava l'insulinato di protamina. Esso rappresentava già una conquista preziosa, ma la sua azione pur essendo notevolmente lenta non lo era come quella dell'attuale prodotto, e quindi non permetteva la somministrazione di dosi singole così forti da poter senza pericolo fronteggiare e le elevazioni postprandiali della glicemia così lontane dalla iniezione di insulina protamina, e le necessità di un caso di acidosi o di una complicazione infettiva. Nè con il nuovo prodotto sussiste più l'inconveniente di preparare volta per volta il miscuglio dell'insulina e della protamina perchè data la stabilità dell'insulina zincoprotamina questa è già confezionata in fiale pronte per l'uso.

Non sussiste quindi nessuno dei tre inconvenienti lamentati da Root e White nei loro primi lavori su l'insulinato di protamina.

Ciò fa comprendere quindi, come pur con la riserva prudente naturale un'organizzazione pubblica investita di responsabilità, il rapporto già citato del *Council on Pharmacy and Chemistry* dice: L'insulina zincoprotamina può essere usata nel caso di ogni paziente in cui la regolazione della dieta è incapace di rimuovere i sintomi obiettivi del diabete mellito e può rimpiazzare in tutto o in parte l'uso dell'insulina non modificata nel trattamento del paziente.

« In alcuni casi è desiderabile l'uso della sola insulina non modificata, in altri è indicato l'uso della sola zincoprotamina, mentre in altri l'uso di ambedue i preparati dà i risultati migliori ».

La pratica ha allargato sempre più il campo d'azione del nuovo preparato. Si è visto così che non solo l'uso del nuovo prodotto era più comodo, ma, fatto ben più importante, l'insulina zincoprotamina regola il ricambio del diabete in modo più perfetto dell'insulina ordinaria.

Non solo l'insulina zincoprotamina si presta meglio di quella ordinaria alla cura abituale del diabete, ma serve anche nella cura delle complicazioni infettive e delle evenienze chirurgiche che si possono presentare nel corso del diabete.

Così fra gli altri Fowler Bensley e Rabinowitsch (19) potettero in 25 casi di malati sottoposti alle più varie operazioni e affetti da diverse affezioni chirurgiche usare con successo il nuovo rimedio. Ciò non solo in casi di foruncoli, celluliti del piede, gangrene dell'estremità, ma anche in operazioni di alta chirurgia che richiedono anestesia generale ottenuta con i più vari mezzi. Essi hanno fatto rilevare che malgrado l'azione dell'insulina zincoprotamina sullo zucchero del sangue sia più lenta ordinariamente che non quella dell'insulina comune, pure con l'uso di grandi dosi essa può agire così rapidamente come quella; per cui la zincoprotamina da sola non è controindicata nella preparazione di diabetici per l'operazione o per il controllo delle necessità urgenti post-operative. Con dosaggio appropriato l'azione della zincoprotamina può essere prolungata sufficientemente con la singola dose giornaliera in modo da permettere l'uso d'iniezioni endovenose di glucosio dopo l'operazione. Risultati uguali ottenne tra gli altri Schnohr (20) e via via molti altri autori. Anche nel coma diabetico che da Hangedorn per primo, era stato considerato campo d'azione riservato esclusivamente all'insulina ordinaria, l'insulina zincoprotamina fu usata con successo come un supplemento all'insulina comune. Myers e Perkin (loco citato) ad es. riferiscono di un malato che aveva richiesto venti dosi di insulina ordinaria totalizzante trecento unità nel suo primo attacco di coma diabetico e che fu tirato fuori da un secondo attacco di uguale profondità con una singola dose di cento unità di zincoprotamina, aiutata da due dosi di insulina ordinaria ammontanti a 70 unità. Il campo d'azione del nuovo rimedio si è così esteso negli ultimi mesi ad un uso ormai abituale, e Joslin (loco citato, n. 2) poteva già nel giugno 1937 in una conferenza ottenuta all'88ª sessione annuale dell'Associazione Medica Americana ad Atlantic City riferire su 1250 casi trattati col nuovo rimedio. La sua relazione è un inno alla nuova insulina a cui Joslin attribuisce fra gli altri il merito di avere aumentato in un anno di ben 70.000 i diabetici che in America usano l'insulina.

Di questi 1250 pazienti 657 ossia il 53 % usano la sola insulina zincoprotamina, gli altri 593 ossia il 47 % usano insieme questa e l'insulina ordinaria. Nei 22 mesi in cui è durata questa esperienza di Joslin su 1250 malati solo 37 vollero ritornare all'insulina ordinaria. Tuttavia di questi 8 trovarono subito utile ritornare alla zincoprotamina, degli altri 29 in 8 si trattava di individui che avevano saputo aggiustare così bene le dosi quotidiane multiple dell'insulina ordinaria alle esigenze della loro malattia, del loro vitto e delle loro occupazioni che il compenso del loro stato morboso era così perfetto da farli vivere utilmente e felicemente con la vecchia insulina. Tre erano individui indisciplinati che avevano visto che con l'Insulina ordinaria era più facile che non con quella nuova indulgere ai loro capricci dietetici, 3 erano individui le cui occupazioni erano così peculiari, così strenue e così variabili da un giorno all'altro da rendere difficile l'uso dell'insulina protamina, 10 non potevano essere tenuti in conto perchè in essi erano state provate preparazioni di insulinati di protamina ancora allo studio e non perfezionate.

Solo 5 pazienti hanno lasciato la zincoprotamina perchè ne avevano reazioni più spiacevoli specie per la loro durata che non con l'insulina ordinaria.

Dunque su 1250 in realtà solo 6 pazienti hanno avuto svantaggio dal nuovo prodotto.

La conclusione a cui arriva Joslin è quella che la nuova insulina deve essere applicata in tutti quei casi che richiedono la cura insulinica. Egli si regola così: se il diabetico non è stato mai trattato inizia senz'altro la cura con insulina zincoprotamina. Se il malato era già in cura con insulina ordinaria egli non fa premura ad esso di cambiare l'insulina, se il controllo del suo diabete è perfetto, ma se ciò non è, senz'altro applica anche in esso l'insulina zincoprotamina. Questa è si può dire unanimemente l'opinione di tutti gli autori americani.

L'insulina zincoprotamina è divenuta l'insulina abituale, quella originale è riservata a casi speciali.

Vediamo ora più esattamente quali ne sono le modalità d'applicazione.

Come si è detto, in una buona parte dei casi si riconosce dalla maggioranza degli autori la necessità di unire nello stesso paziente l'azione di ambedue le insuline date in dosi separate e si è visto già, che nei malati di Joslin questa necessità si è riscontrata nel 47 % dei casi. Evidentemente si chiede alla zincoprotamina un'azione lenta e continua da utilizzare durante tutte le 24 ore, all'insulina ordinaria il combattere l'iperglicemia che si verifica specialmente nelle prime ore della mattina o quella che segue all'introduzione massiva dei carboidrati nei pasti. E qui due scuole si distinguono, quella americana e quella danese.

In America prevale l'uso di somministrare in questi casi le due diverse insuline in due dosi separate (perchè il miscuglio delle due insuline, trasformerebbe in insulinato di protamina anche l'insulina ordinaria) ma contemporanee e più precisamente date ambedue al mattino. La dose di zincoprotamine ha lo scopo di estendere la sua azione durante tutto il giorno meno le prime ore della mattina e combattere quindi la iperglicemia che segue il pasto del mezzogiorno e della sera; la dose d'insulina ordinaria ha lo scopo di combattere l'iperglicemia che nel più dei casi si manifesta spontanea al mattino e l'elevazione della glicemia che segue subito al primo pasto del mattino e che la zincoprotamina colla sua azione lenta e tardiva non è in grado di neutralizzare.

I Danesi invece usano dare la zincoprotamina la sera e l'insulina ordinaria la mattina seguente. In appoggio a quest'altra modalità di somministrazione sta il fatto che quando s'inietta l'insulina ordinaria al mattino questa trova la glicemia, già normalizzata o quasi dalla dose di zincoprotamina della sera precedente e ciò evita le brusche discese glicemiche e le reazioni insuliniche più facili (contrariamente a quanto ci aspetterebbe a priori) quando la glicemia di partenza è molto elevata.

Anche nei casi più frequenti in cui è possibile controllare il diabete con la sola zincoprotamina le simpatie degli autori americani sono per la somministrazione mattutina, quelle dei danesi per quella serale.

Diversa è anche fra autori danesi ed americani la ripartizione dei pasti.

In genere in questi autori è presente allo spirito la necessità di neutralizzare l'azione blanda ma continua della zincoprotamina con somministrazioni di carboidrati piccole ma ripetute durante la giornata, pratica questa facile nei paesi anglosassoni abituati alla molteplicità dei pasti, difficile per noi italiani abituati per lo più a due o al massimo tre pasti quotidiani.

Sempre secondo Joslin, per esempio 30 unità d'insulina ordinaria somministrate in 10 unità prima dei pasti alle 8, 12, 17 possono rendere utiliz-

zabili 150 grammi d'idrato di carbonio ma l'insulina zincoprotamina nella stessa quantità in una singola dose prima della colazione, troverebbe difficoltà nel far ciò. Per rimediare a questo, maggiore frammentazione dei carbo-idrati con ad esempio pasti insignificanti di 15-12 grammi di carboidrati intercalati nella mattina nel pomeriggio ed al momento di andare a letto.

« In altre parole — dice Joslin — meno frequenti iniezioni d'insulina ma più frequenti somministrazioni di cibo » Tutto questo aggiunge sempre l'autore è fondamentale ed il non tenerne conto può condurre all'ipoglicemia ed a reazioni.

Questa divisione in tanti piccoli pasti non è naturalmente sempre necessaria. Si può cominciare con tre pasti e se questi non sono tollerati si può togliere una parte dei carboidrati del pranzo e somministrarli a metà tra la colazione ed il pranzo; una parte dei carboidrati della cena e somministrarli a parte tra il pranzo e la cena.

Naturalmente anche la suddivisione della quantità totale giornaliera degli idrati di carbonio nei 3 pasti principali è diversa tra americani e danesi in conseguenza del diverso orario di somministrazione della zincoprotamina, 1/5-2/5-2/5 gli americani, 2/5, 2/5, 1/5 i danesi.

Ma un altro elemento che anche coll'insulina ordinaria ha naturalmente la sua importanza e ciò specie nei diabetici giovanili gravi ma che con la zincoprotamina ha un'importanza fondamentale, è l'esercizio muscolare. L'azione ipoglicemizzante di esso con l'insulina ordinaria, che agisce così transitoriamente, difficilmente si fa sentire tranne in quei diabetici gravi a glicemia particolarmente labile di cui si è fatta parola più sopra; ma con la zincoprotamina la cui azione è sempre presente durante tutta la giornata il sommarsi di questa e dell'azione sul ricambio glucidico di un violento esercizio muscolare può condurre a sgradevoli reazioni ipoglicemiche. È questo quindi un elemento da tener presente nella regolazione del diabetico, importante quanto quello del vitto e della dose dell'insulina. In genere quindi quando il paziente prevede nella giornata uno sforzo muscolare notevole è bene aumenti in modo press'a poco appropriato la quantità dei carboidrati dei pasti vicini.

***

Ancora la insulina zincoprotamina non si trova in commercio in Italia, ma trovandomi nella felice condizione di avere avuto una notevole quantità di insulina zincoprotamina messa gentilmente a disposizione del reparto di medicina da me diretto, dalla Casa Boots di Nottingham, ho potuto condurre esperienze cliniche notevolmente larghe e farmi un'idea personale sui vantaggi del nuovo prodotto. All'infuori del lavoro di Dogliotti e Montuschi fatto con l'*insulinato di protamina* non mi risulta che in Italia siano finora mai state fatte esperienze cliniche con l'insulina zincoprotamina prodotto oramai definitivo che ha fatto metter da parte l'originario insulinato di protamina.

I malati scelti per queste esperienze sono in numero di 12 e comprendono casi in parte ricoverati nel reparto in parte trattati ambulatoriamente. Il numero dei casi è certo piccolo se paragonato alle enormi statistiche ame-

ricane, però, a parte il fatto che manca per ora del tutto in Italia ogni esperienza sulla zincoprotamina e che quindi un contributo casistico personale ha una notevole importanza, i 12 casi presentati sono stati studiati così da vicino e con tale ricchezza di controlli glicemici da rendere non privi d'interesse i risultati ottenuti. In particolar modo è degno di attenzione il fatto che di questa casistica fanno parte 3 casi particolarmente difficili a controllare con la vecchia insulina specie uno di essi che costituisce il caso più grave dei moltissimi casi di diabete che ho avuto dal 1924 occasione di trattare.

Di questi 12 malati, 5 hanno avuto la zincoprotamina somministrata il mattino, 6 hanno ricevuto il rimedio la sera, 1 ha cominciato la cura mattutina ma per ragioni che vedremo in seguito ha poi cambiato dalla mattina alla sera.

Dei 12 casi salvo il caso n. 3, tutti sono di diabete grave, assolutamente non controllabile senza l'aiuto della insulina. Tre di essi presentavano complicazioni infettive chirurgiche, in due aggredibili chirurgicamente, in uno, impossibile ad eliminare con un atto chirurgico.

Prima di iniziare la cura con zincoprotamina di questi 12 malati 5 erano in cura regolare e continuata con insulina ordinaria, 3 avevano fatto con essa cure irregolari e saltuarie, 4 non avevano mai praticato cura insulinica. Ecco le storie cliniche relative:

Caso I. — Bis. Ennio, anni 31, manovale. Diabetico da circa 2 anni e mezzo. Molto magro, altezza m. 1,75, peso all'ingresso in ospedale kg. 61. Il diabete fu trattato una prima volta in questo stesso reparto nel dicembre 1935 mediante insulina ordinaria ottenendo un controllo solo imperfetto, perchè con dieta di 120 g. di carboidrati e 3 dosi di insulina oscillanti tra le 10 e le 15 unità per pasto, mentre lo zucchero nelle urine era frequentemente presente, si presentavano con notevole facilità reazioni ipoglicemiche anche severe. Durante tutto il '36 e la prima metà del '37 accudì al suo lavoro tenendo spontaneamente una dieta piuttosto ristretta di carboidrati e facendo insulina solo saltuariamente. Malgrado ciò condizioni soddisfacenti. Verso agosto 1937 invece pur non mutando nulla nella sua vita cominciò astenia, insonnia, poliuria, dimagramento; fenomeni questi divenuti così intensi verso i primi di novembre da costringere il paziente a smettere il lavoro ed a chiedere ricovero in ospedale. Condizioni all'ingresso notevolmente scadute. Poliuria di circa 3 litri con 65 ‰ di zucchero nelle urine, non acetone. Metabolismo di Base + 28,1. Glicemia e digiuno la mattina 2,05 ‰.

Fu messo a una dieta contenente 150 gr. di carboidrati per giorno, 70 di proteine e 80 di grassi. I carboidrati furono ripartiti in cinque pasti. Una colazione con 200 grammi di latte (carboidrati 10) un pranzo alle 13 contenente 20 di pasta, 50 di pane, 200 di mele (carboidrati 58) una merenda alle 17 con 200 di latte, una cena alle 20 con la stessa quantità di carboidrati del pranzo e finalmente 300 grammi di latte alle 23. Con tale vitto fu constatata una diuresi di 2000 con glicosuria del 28 ‰.

Il 18 novembre, alle 8,30 di mattina furono somministrate 8 unità di insulina zincoprotamina e lo stesso alle 7,30 il giorno seguente. L'effetto fu praticamente nullo, il 20 la dose fu portata a 12 unità, persistendo sempre poliuria e glicosuria il 21 la dose fu innalzata a 17 unità e si stabilì di esaminare con frequenza pressochè oraria il contegno della glicemia e della glicosuria prendendo nella sola giornata del 17, 16 glicemia. Alle ore 7,30 zincoprotamina 17 U; ore 7,45 latte 250; ore 10,15 glicemia 1,80; ore 11 glicemia 1,55; ore 12,15 glicemia 1,48; ore 13 pranzo con 20 pasta, 50 pane, 150 mele, 200 carne-verdura; ore 15 glicemia 2,15; ore 15,30 glicemia 2,18; ore 16 glicemia 2,28; ore 16,30 glicemia 1,98; ore 17 glicemia 1,60; ore 17.30 glicemia 1,70; ore 18 glicemia 145 (le urine emesse dalle 18 alle 21 sempre prive di zucchero; alle ore 20 cena con gr. 20 di posta, gr 50 di pane, gr. 150 di frutta e 100 di formaggio, verdura.

Ore 21,15 glicemia 1,08; ore 21,55 urine senza zucchero; ore 22,20 glicemia 1,98 e nelle urine tracce di zucchero.

Questa osservazione minuta di un giorno persuase della inutilità delle somministrazioni di latte delle 8, 17, 23, fece vedere che l'azione della Zincoprotamina si sentiva bene per tutta la giornata ma non era ancora sufficiente a vincere la iperglicemia seguente al pasto del mezzogiorno (pur contenuta in limiti modesti) per cui senza tener gran conto del lieve disturbo accusato dal paziente a cui corrispondeva un abbassamento rapido della glicemia ma non un valore assoluto troppo basso di essa, si decise di elevare a 24 unità la dose di zincoprotamina al mattino, sopprimendo le somministrazioni di latte e concentrando tutti gli idrati di carbonio in due soli pasti, quello delle 13 e quello delle 21, dando in ciascuno di essi 20 di pasta, 50 di pane, 200 di frutta. Contemporaneamente tenendo presente il mestiere del malato si ebbe cura di adibirlo durante questi giorni di osservazione a lavori pesanti in modo da fare entrare nel conto anche l'azione ipoglicemizzante del lavoro muscolare.

I risultati furono quanto mai brillanti. Dal giorno 23 di novembre in poi il malato non vide più zucchero nelle urine, le glicemie risultano dallo specchietto seguente:

26-XI-1937: ore 10 glicemia 1,90; ore 12,30 glicemia 1,65; ore 20 glicemia 1,25.,
27-XI-1937: » 7,30 » 1,08; » 20 » 1,15.

Il giorno 29 il malato viene dimesso in ottime condizioni, cresciuto di due chili di peso in 11 giorni di cura.

Il giorno 29 stesso riprende a lavorare, la sera torna in ospedale per controllo glicemia 0,65 per altro ben sopportata.

Nei giorni seguenti viene quasi tutte le sere per controllo.

Trovandosi glicemia sempre bassissima (si vedrà più innanzi la critica di questi valori così bassi serali) come risulta dal seguente specchietto:

30 novembre	ore	20	glicemia	0,62
1 dicembre	»	20	»	0,60
3 dicembre	»	20	»	0,65

Decisi di aumentare gli idrati di carbonio dapprima a 20 di pasta e 60 di pane per paosto poi 20 e 70, ottenendo un comportamento dei valori glicemici come segue:

4 dicembre	ore	20	glicemia	0,80
9 dicembre	»	20	»	0,90
15 dicembre	»	20	»	0,85

Durante il mese di dicembre il paziente ha guadagnato altri 4 chili di peso.

In questo caso il risultato dell'insulina zincoprotamina non poteva essere più brillante, specie paragonato a quanto si era ottenuto precedentemente con l'insulina ordinaria.

Caso II. — Spad. Emilia, anni 45. Diabetica forse da 4 anni. Poliuria sui 4 litri, glicosuria prima del trattamento di 50-75 grammi pro die. Dimagramento notevole, astenia.

Sottoposta a regolare cura insulinica con due dosi giornaliere alle 8 e alle 20 di 10 unità insulina ordinaria e vitto di 100 gr. di carboidrato divisi in due parti uguali per lo più aglicosuria ma con frequentissime reazioni ipoglicemiche per lo più leggere (sudore freddo, tremore) verso la seconda ora dell'iniezione, specie della mattina. La glicemia a digiuno che prima del trattamento insulinico era di 2,56 ‰ si era al 9 dicembre dopo circa un mese di trattamento abbassata ad 1,65.

Il giorno 9 dicembre praticai un profilo glicemico giornaliero alla Noorden Isaac ottenendo le seguenti cifre:

ore 8 glicemia 1,65; ore 12 glicemia 1,68; ore 20 glicemia 1,90.

Iniziai il giorno 10 dicembre il trattamento con insulina zincoprotamina sospendendo del tutto l'insulina ordinaria.

Somministrai l'insulina zincoprotamina il mattino alle 8, abolii i carboidrati nel pasto della mattina concentrandoli in due parti uguali al pasto delle 13 e delle 21. Cominciai con 16 unità che dopo pochi giorni portai a 14 e poi a 10. La malata è sempre aglicosurica e *non ha mai avuto disturbi ipoglicemici nemmeno leggeri*. Le glicemie sono state le seguenti:

14 dicembre 1937	ore	12	glicemia	1,45
23 dicembre 1937	»	20	»	1,15
4 gennaio 1938	»	12	»	1,10
12 gennaio 1938	»	12	»	1,10

Il giorno 12 constatai che malgrado le condizioni generali ottime il peso non era aumentato, portai i carboidrati a 120 pro die lasciando immutata la dose di insulina zincoprotamina.

Caso III. — Orl. Mario, anni 48. Diabetico da circa 6 anni, madre diabetica. Diabete mite senza mai poliuria nè polidipsia senza dimagramento (altezza m. 1,73, peso kg. 87) nè astenia. Individuo molto intelligente che si tiene da anni sotto esattissimo controllo dietetico. Ciò gli ha permesso di mantenere tali ottime condizioni con regime contenente 120 grammi di carboidrati pro die, 70 di proteine e 70 di grassi senza dover ricorrere all'insulina e con glicemie a digiuno sempre normali. Verso la prima metà di novembre, dopo surmenage fisico e nervoso comparve senza che nulla fosse cambiato nella dieta, glicosuria ed iperglicemia di 1,87 il 14 novembre, e di 2,35 il 16 novembre.

Decisi quindi di iniziare trattamento insulinico piuttosto che diminuire il tenore dei vitto in carboidrati, scelsi senz'altro l'insulina zincoprotamina invece di quella ordinaria. Anche in questo caso la somministrazione del rimedio fu fatta al mattino alle ore 7,30. Lasciai immutata la quantità giornaliera di idrati di carbonio, frazionandoli però in parecchi pasti e precisamente intercalando alle 10, alle 17 e alle 23 tre piccoli pasti contenenti circa 10 grammi di carboidrati rappresentati a piacere del malato o da 200 grammi di latte o da una pera di 100 gr. di peso.

I primi giorni di cura, ogni giorno due glicemie, una il mattino alle 10, una la sera alle 19. La dose di zincoprotamina salvo i primi due giorni in cui fu di 6 unità, fu di 10 unità. I risultati furono i seguenti:

17 novembre . . .	ore	10	glicemia	1,35;	ore	19	glicemia	1,57
18 novembre . . .	»	10	»	1,36;	»	19	»	1,50
19 novembre . . .	»	10	»	1,60;	»	19	»	1,48
21 novembre . . .	»	10	»	1,35;	»	10	»	1,85

Furono quindi soppressi i tre piccoli pasti suppletivi e concentrati i carboidrati nei due pasti principali senza che mai comparisse glicosuria nè si avesse il minimo disturbo ipoglicemico:

27 novembre . . .	ore	10	glicemia	1,65;	ore	20	glicemia	1,50
5 dicembre . . .	»	10	»	1,22;	»	20	»	1,35
12 dicembre . . .	»	10	»	1,18				

Il peso che all'inizio del trattamento era di kg. 86,500 è di kg. 88 il giorno 20 dicembre.

Caso IV. — Varr. Guglielmo, anni 50. Nei precedenti coliche epatiche. Non diabete in famiglia. Inizio apparente della malattia due anni fa. Ha fatto cure dietetiche ed insuliniche irregolari e saltuarie. Ha disfonia. All'esame obbiettivo anisocoria, ectasia dell'aorta con insufficienza delle valvoie aortiche Wassermann positiva completa.

Peso kg. 74; altezza m. 1,70; pressione 180-190.

Profilo glicemico giornaliero 1,95, 1,65, 2,35.

Vitto con 120 gr. di carboidrati e circa 70 proteine e 70 grassi.

Somministrazione di insulina zincoprotamina al mattino alle ore 7,30, con 18 e poi 20 unità.

Inizio della cura, 11 gennaio. Glicosuria sempre assente.

15 gennaio glicemia ore 12, 1,40; ore 20, 1,12.

17 gennaio ore 20 glicemia, gr. 0,95.

24 gennaio: La glicosuria non è mai più ricomparsa.

Il 23 gennaio ore 9 glicemia 0,95; ore 20, 0,70. Si riduce la dose a 16 unità.

Caso V. — Fabr. Don Giuseppe. Questo caso benchè di osservazione molto breve è particolarmente importante perchè mostra come l'insulina zincoprotamina riesca assai meglio di quello che di solito riesce l'insulina ordinaria a dominare l'iperglicemia e la glicosuria anche quando è in atto un grave processo infettivo. Il paziente ha 62 anni, è sacerdote. Non ha nulla di notevole nell'anamnesi familiare e personale. Il diabete si manifestò 4 anni or sono con astenia, dimagramento e intense poliuria e polidipsia. Un medico gli trovò notevole glicosuria (40-50 ‰). Non ha mai fatto cure dietetiche regolari e non ha praticato cure insuliniche. Da circa tre mesi bruciore nella minzione con

pollachiuria, e dolori all'ipogastrio. Da due tre giorni prima dell'ingresso in ospedale aggravamento di detti sintomi, febbre alta con brividi di freddo. Al momento dell'ingresso (10 gennaio 1938). Condizioni generali gravi. Lingua arida, modica dispnea, polso 100. Polmoni suono plessico nomale, su tutto l'ambito. Numerosi rantolini alla base specie a destra ove hanno in parte carattere consonante. Cuore nei limiti, lieve soffio sistolico su tutti i focolai. Addome ovunque trattabile però dolente all'epigastrio. Fegato e milza nei limiti. Pupille leggermente anisocoriche. S > D.

Rotulei presenti. L'esplorazione rettale fa percipire una vasta infiltrazione al davanti del retto, la prostata non si riesce a percepire in detta massa che è vivamente dolente alla palpazione.

Fimosi d'alto grado con balanite purulenta. Tempertura al momento dell'esame 38°,5.

Leucociti 18.000, glicemia 3,92 ‰.

Urine abbondantissime purulente contenenti circa il 50 ‰ di glucosio, non acetone nè acido diacetico.

Nei 14 giorni di degenza all'ospedale la febbre ha oscillato sempre fra i 38°,5 e i 40°,3, senza mai intermettere, però il malato ha avuto numerosi brividi e abbondante sudore.

Dopo 5 giorni dall'ingresso in ospedale cominciò tumefazione dolorosa della articolazione della spalla destra e poi della sinistra. Fu diagnosticato un processo infiltrativo flemmonoso periprostatico con uno stato settico grave, e oltre a curare nel modo che sarà detto il diabete, fu praticato il Prontosil a forti dosi (10 cmc. intramuscoli e 4 pastiglie per os, ogni giorno). La cura del diabete fu praticata con sola insulina zincoprotamina e i risultati furono i seguenti:

10 gennaio: ore 9,30, glicemia 3,92 ‰; ore 12, 50 unità di zincoprotamina; ore 14, 20 grammi di pane e 20 di pasta in brodo; ore 18, glicemia 3,25; ore 20, 20 grammi pasta; ore 22, glicemia 3,20.

11 gennaio: ore 9,30, glicemia 2,60; ore 10, 50 unità di insulina zincoprotamina (20 pasta, 150 patate, 1 mela in tutta la giornata).

12 gennaio: ore 8, insulina zincoprotamina 50 unità;

13 gennaio: ore 7,30, insulina zincoprotamina 60 unità; ore 12, glic. 2,40; ore 20, glic. 2,90.

14 gennaio: ore 7, insulina zincoprotamina 90 unità; ore 20, glicemia 1,80 e in tutto il pomeriggio mai zucchero nelle urine. Si portano i carboidrati giornalieri a 150 sottoforma di latte e pastina in brodo. Si dà qualche uovo, gelatina di carne.

15 gennaio: sempre 90 unità e mai zucchero nelle urine.

16 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine.

17 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine; ore 20, gliglicemia 1,80.

18 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine.

19 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine; ore 20, glicemia 1,60.

20 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine; ore 20, glicemia 1,15.

21 gennaio: 90 unità e mai zucchero nelle urine; ore 20, glicemia 1,70.

Mai disturbi ipoglicemici. Come si vede malgrado un processo settico gravissimo in pochi giorni l'insulina zincoprotamina ha fatto scomparire la glicosuria e portato alla norma la glicemia e ciò senza il minimo incidente. Però il chirurgo non ha mai creduto opportuno di intervenire perchè la massa che si percepiva del retto non presentava alcun punto fluttuante e le condizioni generali del paziente si andavano facendo sempre più gravi. La mattina del 22 lo stato si fece gravissimo, febbre sempre sui 40°, lingua arida, denti fuligginosi, sensorio assai obnubilato, estrema difficoltà ad inghiottire. Il malato dà la netta impressione di essere entrato in agonia, due vaste chiazze ecchimotiche sono comparse ad ambedue i piedi. Si ritiene quindi opportuno smettere anche la terapia insulinica, però si prende una glicemia che è di 1,70. Il giorno seguente alle ore 9 glicemia 2,40, nel pomeriggio avviene l'esito.

In tutti questi 5 casi la somministrazione mattutina dell'insulina zincoprotamina è riuscita bene senza gravi inconvenienti. C'è però da notare che fra essi il caso n. 3 rappresenta un caso leggerissimo di diabete ed è quindi poco dimostrativo. Anche il caso n. 2 benchè molto più serio, è pure fra i più leggeri della presente casistica.

Il caso n. 5 ha una posizione a sè perchè in preda ad un grave processo suppurativo profondo ed è noto come tali complicazioni accrescano enormemente il fabbisogno di insulina e quindi fino a che la suppurazione non è dominata si resta sempre a glicemie elevate.

Ma nel caso n. 1 di diabete giovanile grave in cui la zincoprotamina ha risposto benissimo si rende però già evidente un inconveniente che sarà molto più palese nel caso n. 6 e che ha persuaso lo scrivente dell'opportunità in molti casi della somministrazione serale dell'insulina. Come si è visto nel caso n. 1 la glicemia delle ore 20 scendeva facilmente a valori bassissimi di 0,65-0,60. Si può pensare che ciò dipenda soltanto dalla grandezza eccessiva della dose mattutina e a ciò appunto rimedia nel caso n. 1 l'aumento dei carboidrati del pasto delle 13, ma quanto si osserverà nel caso n. 6 e negli altri 6 casi che lo seguono dimostra che ciò dipende da un fenomeno molto più generale, indipendente dalla quantità di insulina, ma dipendente invece dall'orario della sua somministrazione.

Il valore della glicemia a digiuno non è costante in tutte le 24 ore e la curva oraria glicemica non è regolata soltanto dall'alternarsi di periodi di digiuno con periodi di assorbimento di glucosio dovuto ai pasti quotidiani. La glicemia come molte altre funzioni dell'organismo presenta un ritmo, un andamento periodico durante le 24 ore, con dei massimi e dei minimi spontanei, indipendenti da ogni fattore estrinseco quali l'assunzione del cibo, il sonno o la veglia, il riposo o il lavoro fisico.

Già in un vecchio lavoro di Hatlehol (21) si fa rilevare che nei diabetici è frequente un aumento della glicemia durante la notte e ciò specie nei casi più avanzati, tanto che Hatlehol dava a questo fatto un cattivo significato prognostico. Petrén (citato da Flaum) (22) osservò che la curva glicemica in certi diabetici, malgrado la somministrazione di alimenti, ha talora una tendenza ad abbassarsi nel pomeriggio, cosicchè questi malati hanno valori più bassi nel pomeriggio, che non nel mattino, a digiuno. E già Petrén attribuiva a fattori speciali ancora sconosciuti questo abbassamento spontaneo della glicemia durante il giorno. Con curve orarie giornaliere Flaum (loco citato) lavorando nella clinica di Petrén confermò questo fatto in una parte dei casi.

Ora è stato merito di Forsgren e allievi di dimostrare che queste oscillazioni spontanee della glicemia fanno parte di un fenomeno generale di oscillazione spontanea nelle varie ore del giorno, di molti valori chimici e fisico-chimici dell'organismo, che Forsgren (23) riporta ad un ritmo di attività epatica in cui si alterna una fase assimilativa con una disassimilativa.

Nei paesi scandinavi si sono applicate tali conoscenze al trattamento del diabete, anche con insulina ordinaria ricavandone notevole utilità. Vedasi fra gli altri il lavoro di Möllerström che in molti casi, dopo aver determinato con curve glichemiche orarie l'andamento del ritmo endogeno ha potuto ridurre il numero delle dosi giornaliere di insulina e veder scomparire i disturbi ipoglicemici preesistenti, mentre il diabete veniva controllato in modo molto migliore (24).

Sempre in rapporto a questi fatti, altri autori tedeschi ad es. Hopmann e Martini (25) hanno distinto due tipi di andamento glicemico nei diabetici il « Morgentypus » in cui la glicemia più alta è fra le 4 e le 8 del mattino, e un « Mittagtypus » in cui si ha un'ipoglicemia più dipendente dai pasti.

A scopo clinico, tenendo naturalmente per qualche giorno il paziente a un vitto e in condizioni di ambiente e di vita costanti un indice che orienta sufficientemente è il così detto profilo glicemico giornaliero alla Noorden Isaac prendendo tre glicemie nella giornata prima di ciascuno dei pasti, della mattina del mezzogiorno e della sera.

Uso spesso tale metodo nella mia pratica personale e ho visto che in un gran numero di diabetici la glicemia mattutina è più alta del mezzogiorno e questa più alta di quella antecedente alla cena e ciò malgrado il paziente la mattina o non prenda affatto carboidrati o solo pochissimi, mentre a pranzo ossia poche ore prima del pasto della sera prende circa la metà della sua dose quotidiana di carboidrati.

In altri invece le tre glicemie a digiuno hanno presso a poco lo stesso valore, anzi talora quella prima di cena ha un valore ancora più alto di quella precedente al pranzo evidentemente perchè ancora dura l'iperglicemia alimentare che segue al pasto del mezzogiorno.

Ora in questi ultimi malati è vantaggiosa la somministrazione mattutina che assicura una quantità di insulina sufficiente a controllare l'aumento della glicemia che segue ai pasti.

Ma è logico che se in un diabetico a profilo glicemico con l'acme mattinale (ed è questo forse il caso più frequente) si somministra l'insulina zincoprotamina la mattina, si ha un doppio svantaggio. Il primo è l'impossibilità di controllare con essa l'iperglicemia mattinale, il secondo è che nelle ore tarde del pomeriggio si sommano l'azione massima dell'insulina zincoprotamina e la discesa spontanea della glicemia e sono quindi più facili gli attacchi ipoglicemici. Il caso n. 1 pur non presentando disturbi subbiettivi presentava però la sera glicemie eccessivamente basse.

Come si è visto gli americani ovviano al primo inconveniente dando contemporaneamente una dose di insulina ordinaria. Come si è rammentato il Joslin nel 47 % dei suoi casi è dovuto ricorrere a questa doppia somministrazione.

Temo di meritare la taccia di presuntuoso, ma penso che in molti di questi casi lo spostare alla sera la somministrazione della insulina zincoprotamina avrebbe reso superflua l'insulina ordinaria della mattina. È ovvio infatti che così somministrata, la sua azione massima cade proprio nelle ore in cui la glicemia è peggiore, mentre si attenua nelle ore in cui spontaneamente la glicemia va migliorando.

Ma c'è di più. A stare alla esperienza ancora modesta di questi 12 casi l'uso contemporaneo nello stesso paziente, delle sue insuline rende molto più facili i disturbi ipoglicemici.

La più netta dimostrazione di quanto sopra è data dal seguente caso n. 6 che rappresenta anche la più brillante dimostrazione dei vantaggi addirittura straordinari della nuova insulina.

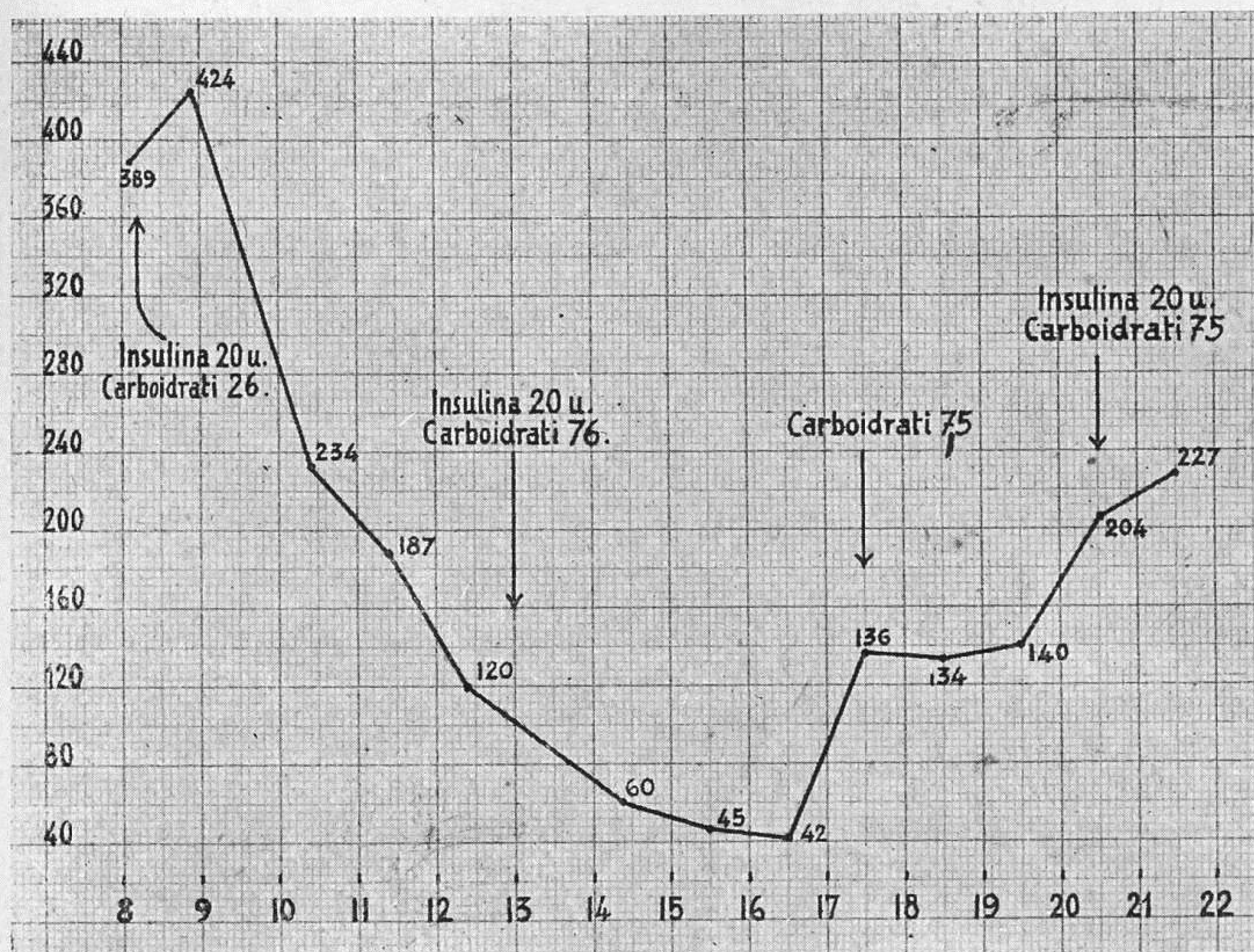
Caso IV. — Prat. Anna, anni 51. Diabetica dall'età di 39 anni. Al diabete avevano preceduto coliche epatiche. Non diabete in famiglia. È stato un diabete gravissimo fin dall'inizio caratterizzato durante questi 12 anni da frequenti gravi attacchi di acidosi ad ogni minima infezione intercorrente (due volte per un foruncolo, una volta per un'erisipela della gamba sopraggiunta in seguito ad una abrasione, un'altra volta per una influenza e così via) tuttociò malgrado la più accurata e disciplinata cura dietetica ed insulinica. All'insulina la malata deve di esser vissuta fino ad ora in condizioni pressochè

soddisfacenti. Da qualche anno a questa prte però si è cominciata a verificare una tendenza sempre più spiccata allo shock ipoglicemico nella seconda-quarta ora dell'iniezione dell'insulina, mentre nelle altre ore non è stato più possibile con i più svariati accorgimenti di somministrazione dell'insulina (ripartizioni delle dosi, orario di esse) e con i più vari mutamenti nel vitto, di evitare glicosuria e forti ipoglicemie. La malata non è stata mai capace di stare 8 ore senza insulina senza presentare immediatamente corpi chetonici nelle urine.

Da più di un anno la malata si è messa ad una dieta molto ricca di carboidrati (170 gr. pro die ripartiti in 25, 75, 70) con tre dosi di insulina 20 + 20 + 20.

Con questo regime non ha avuto mai acetone, ha mantenuto il suo peso (72 Kg. dopo il primo anno di cura) e una discreta capacità lavorativa. Però regolarmente ogni giorno circa tre ore dopo il pranzo delle 13, e nella prima metà della notte aveva una severa reazione ipoglicemica che la costringeva a prender dello zucchero. Nelle ore del mattino e in quelle precedenti nella cena sempre zucchero nelle urine.

Da qualche tempo la malata accusava notevole perdita della memoria, e anche nelle



ERRATA-CORRIGE. — Nella esecuzione zincografica della presente curva, nella penultima indicazione: CARBOIDRATI, è stato erroneamente indicato 75 anzichè 7,5.

ore in cui la sua glicemia era molto alta, una grande difficoltà ad applicarsi mentalmente. Ella stessa che è persona molto intelligente, accusava un notevole decadimento intellettuale.

Prima di sottoporla al nuovo trattamento, si è voluto veder da vicino la realtà di quanto è stato esposto sopra e si è presa una curva glicemica giornaliera praticando 13 glicemie. I risultati sono esposti nella grafica. Come si vede da una glicemia di 4,24, alle 9 ant. si scende ad una glicemia di 0,42 alle ore 16,30 mentre la malata ha al solito i suoi disturbi consistenti in prostrazione estrema, sudore, alternative di rossore e pallore del volto, e confusione mentale. Poi la glicemia risale spontaneamente e tenendosi per qualche ora a valori normali torna a risalire rapidamente verso l'ora della cena.

Dall'esame della curva e della distribuzione delle dosi di insulina sembrerebbe facile il rimedio. Diminuire notevolmente la dose del pranzo, un poco meno quella della cena, aumentare e anticipare la dose della mattina. Ciò fu fatto e il risultato non poteva essere più infelice. Con 15 unità di insulina a pranzo invece di 20 si ebbe nelle urine del pomeriggio abitualmente prive di zucchero notevole quantità di zucchero e di corpi chetonici.

Iniziai quindi il 2 novembre il trattamento con la insulina zincoprotamina. Giusta

le prescrizioni degli autori americani si scelse la mattina per la somministrazione; praticando sottocute in una coscia insulina ordinaria e nell'altra la zincoprotamina. Si sarebbe dovuto dare 3/4 della dose giornaliera di insulina ordinaria che era di 60 unità, in forma di zincoprotamina (quindi 45 unità) e metà della dose mattutina della insulina ordinaria (e quindi 10 unità).

Data l'estrema facilità degli shocks ipoglicemici nella malata, ritenni opportuno tenerla i primi giorni al disotto di queste dosi e praticai iniezione di 34 unità di zincoprotamina e 7 di insulina ordinaria. Frazionai inoltre i pasti.

I risultati del primo giorno di esperienza furono i seguenti:

2 novembre 1937: ore 8,40, glicemia 4,14 ‰; ore 8,50, iniezione nella coscia sinistra di 34 unità di zincoprotamina, e nella coscia destra di 7 unità di insulina comune; ore 9, latte gr. 200, pane g. 35; ore 10, glicemia 2,40; nelle urine zucchero in traccie; ore 11, latte g. 200; ore 13, riso g. 50, pane g. 50, carne g. 100, formaggio g. 40, olio g. 10, verdura; ore 14,30, zucchero presente nelle urine; ore 17, nelle urine zucchero in traccie, glicemia 0,70, malessere, palpitazione appena cammina, xantopsia, latte g. 200, cessa il malessere; ore 19, nelle urine niente zucchero; ore 20,30, glicemia 0,98; ore 20,45, pane g. 90, latte g. 200, carne g. 200, 50 g. formaggio, verdura; ore 23,15, glicemia 0,70.

Si fa prendere alla malata un cucchiaio di zucchero.

3 novembre: ore 1, la malata non riesce a dormire, ha crampi dolorosi ai polpacci e alle braccia, nausea. Non cefale nè sudore. Nelle urine niente zucchero. La malata prende allora 200 g. di latte con tre cucchiaini colmi di zucchero ottenendo la cessazione dei disturbi. Però dopo un paio d'ore: ore 3,30, nausea intensa tremore, urina scarsissima nella quale zucchero e acetone sono assenti. Ingerisce altri 200 g. di latte con altri due cucchiaini di zucchero; ore 5,30, scomparsa la nausea, benessere. Nelle urine niente zucchero, 200 g. di latte 1 cucchiaino di zucchero; ore 8, urine abbondantissime però senza zucchero nè acetone; ore 9,15 glicemia 1,54, latte g. 200, pane g. 30; ore 10,30, nelle urine è ritornato lo zucchero.

Come si vede, malgrado una dose, tenuta fortunatamente inferiore a quella teoricamente richiesta, la malata ha avuto un non grave ma prolungatissimo disturbo ipoglicemico che cominciato verso le 17 è terminato solo alle 5,30 del giorno seguente.

Malgrado ciò si è voluto insistere sulla somministrazione mattutina.

Per brevità viene riassunto il diario.

Dal giorno 4 al giorno 29 novembre si è insistito con la doppia somministrazione di insulina zincoprotamina e di insulina ordinaria, al *mattino* oscillando con le dosi intorno alle 22-28 unità di zincoprotamina e alle 6-10 unità di insulina ordinaria, e variando più volte i pasti tendendo a concentrare i carboidrati verso la sera.

Malgrado ciò la malata era glicosurica tutte le mattine e i pomeriggi e aveva frequenti seppur brevi disturbi ipoglicemici la sera o nel pomeriggio.

Le glicemie davano i soliti risultati diversissimi da ora ad ora per cui in una stessa giornata si osservavano ad es. valori di 4,30 e di 1 ‰.

Intanto la malata che pur dichiarava di preferire molto queste condizioni ai violenti disturbi a cui andava soggetta con l'insulina ordinaria, era diminuita di circa 4 chilogrammi ossia da 72,300 a 67,500.

Fu quindi deciso di portare l'iniezione alla sera e di abolire senz'altro la dose supplementare di insulina ordinaria.

Naturalmente si fece una dose serale notevolmente più forte e dopo aver fatto la sera del 29 novembre una dose di transizione di 16 unità di zincoprotamina (la mattina ne erano state fatte 24) il 30 novembre fu abolita la iniezione mattutina e la sera fu praticata di 32 unità di zincoprotamina. Contemporaneamente i carboidrati furono scesi a 120 grammi pro die divisi in soli tre pasti: 1/5, 2/5, 2/5.

Il giorno seguente 1 dicembre 2,750 di urina con il 30 ‰ di zucchero e notevole acetonuria. Glicemia ore 12: 3,34 ‰. Lo stesso il 2 dicembre, però già il 3 dicembre pur non mutando nulla alla dieta, l'acetone era scomparso e l'urina ridotta a 1,750 col 24 ‰ di zucchero.

Glicemia 2,64 alle ore 11, 1,92 alle ore 20.

Il giorno 5 alle ore 10 glicemia 2,10. Si porta la dose serale a 36 unità e dopo 3 giorni a 40 unità.

Con tale regime si ebbe un periodo che va dall'8 dicembre al 1° gennaio di straordinario benessere per la malata. Ella non ebbe più affatto disturbi ipoglicemici. L'acetone non si fece più vedere, in alcune ore del giorno per lo più della tarda mattina, scompariva anche lo zucchero. La quantità giornaliera delle urine oscillava fra 1700 e 2200

cmc. e la malata dichiarava di non aver mai conosciuto un simile benessere. Anche la diminuzione di peso si arrestò.

Persistevano però glicemie alte in molte ore del giorno. Nei primi giorni della somministrazione serale, esse erano alte anche al mattino:

3 dicembre: ore 10, glicemia 2,64; ore 19,30, 1,90.

8 dicembre: ore 11 glicemia 2,05; ore 20, 2,24.

poi esse si abbassarono notevolmente al mattino rimanendo però alte la sera:

18 dicembre: ore 10, glicemia 1,10; ore 20, 2,31.

27 dicembre: ore 10,30, glicemia 1,15; ore 20, 2,18.

Che le condizioni della malata fossero lungi dall'essere perfette lo dimostrò ben presto un grave episodio morboso. Già negli ultimi giorni di dicembre aveva cominciato ad avere dei fastidiosi foruncoli, dapprima nel condotto uditivo esterno di sinistra, poi sulla regione palpebrale destra, piccoli però e non accompagnati da febbre.

Il 4 gennaio 1938 si cominciò a notare tumefazione e rossore su di una zona piuttosto estesa della metà destra della fronte, con vivo dolore e febbre a 38°.

Il giorno seguente mentre si facevano evidenti i sintomi di un vespaio ricomparve nelle urine l'acetone, e notevolissima poliuria che peraltro non fu potuta misurare.

Il 5 gennaio zucchero e acetone presenti tutto il giorno, febbre sui 38, alle ore 18 glicemia 3,40. Si è formata una piccola raccolta purulenta.

Si incide la raccolta purulenta e la sera oltre alla iniezione di insulina zincoprotamina si pratica una iniezione supplementare di 6 unità di insulina ordinaria.

6 gennaio: condizioni peggiori; acetonuria intensa, poliuria di circa 4 litri con abbondante glicosuria.

Si decide perciò, ferme restando le 45 unità zincoprotamina la sera, di aggiungere tre iniezioni di 10 unità di insulina ordinaria, una prima di ognuno dei tre pasti principali. Malgrado ciò le glicemie del giorno sono alle ore 9, 3,40; alle 13, 2,74; alle 20, 3,05.

Il 7 scompare l'acetone ma persiste abbondante glicosuria. Febbre sui 38°. Condizioni generali cattive.

Alle 14,45, glicemia 2,65; alle 18, glicemia 2,65.

Per queste ragioni l'insulina ordinaria della sera si aumenta a 14 unità.

L'8 gennaio tutto come il giorno precedente glicemia alle ore 18, 2,95.

Il 9 gennaio: nella notte violento disturbo glicemico, ma la mattina di nuovo molto zucchero.

La stessa cosa succede il giorno 10.

Il giorno 11 si decide di sopprimere senz'altro le dosi supplementari di insulina ordinaria e naturalmente alle 18,30 si ha glicemia di 3,30. Però la sera si pratica una iniezione di 80 unità di insulina zincoprotamina.

Il 12 lo zucchero è assente quasi tutta la giornata, la malata non ha alcun disturbo, però la sera di nuovo glicosuria e glicemia di 2,90. Si porta allora la dose serale a 90 unità.

A far breve il discorso con questa dose si ottiene finalmente la scomparsa totale della glicosuria mentre la ferita va granulando e la malata sfebbra. Dopo 3 giorni questa dose provoca un prolungato ma leggero disturbo ipoglicemico.

Da quel giorno (16 gennaio) ad oggi (24 gennaio) la dose è stata sempre di 60 unità di insulina zincoprotamina. Le urine sono state sempre prive di zucchero. La glicemia determinata alle 20 ossia a 23 ore di distanza dall'iniezione ha oscillato intorno al 2 ‰ o poco più (2,10 il 17, 2,42 il 19, 2,05 il 20) ma intorno all'1 la mattina (1,05 il 18, 1,20 il 20).

Notevole il fatto che con questa dose di 60 la malata ha avuto lievi disturbi circa 4 ore dopo l'iniezione, disturbi che non si sono più presentati facendole prendere a tre ore dall'iniezione un supplemento di 200 grammi di latte.

Ecco dunque che mentre in questa malata la somministrazione della mattina senza riuscire all'intento di far scomparire glicosuria, e l'iperglicemia, produceva gravi disturbi ipoglicemici, la somministrazione serale portava finalmente ad un controllo perfetto del diabete e alla scomparsa delle noiose reazioni ipoglicemiche.

***

Gli altri sei casi che seguono hanno avuto la insulina zincoprotamina la sera. In uno di essi non è stato possibile prendere un profilo glicemico giornaliero attendibile perchè già sotto cura insulinica ed affetto da un diabete molto grave sul tipo del n. 5.

Caso VII. — Bav. Giovanni, a. 63, ufficiale R. E. in riposo. Nulla nel gentilizio. La glicosuria fu scoperta 7 anni or sono in occasione di una malattia febbrile (tifo?). Non si è mai curato regolarmente. Da qualche tempo poliuria più intensa e numerosi foruncoli in faccia. Nulla di notevole all'esame obbiettivo, all'infuori di una discreta epatomegalia. Ha però un grosso foruncolo sulla fronte.

20 gennaio: profilo glicemico giornaliero 2,10, 1,85, 1,50.

Tenuto per tre giorni a dieta contenente 120 grammi di carboidrati, 70 di proteine e 80 di grassi. Diuresi litri 2,800, glicosuria 25 ‰, glicemia a digiuno 2,05.

Mantenendo la stessa dieta la sera del 24 dicembre riceve alle ore 22 16 unità di insulina zincoprotamina.

25 dicembre: ore 11, glicemia 3,25. Si porta la dose a 20 unità.

26 dicembre: ore 20, glicemia 1,05; ore 22, 20 unità.

27 dicembre: ore 9,30, glicemia 1,70; ore 20, glicemia 0,95; ore 22, insulina zincoprotamina 24 unità.

28 dicembre: le urine di tutto il giorno sempre prive di zucchero.

29 dicembre: ore 10, glicemia 1,28. Il malato viene dimesso dall'ospedale. Da allora salvo due volte in cui ha sbagliato la dose della insulina, mai più zucchero nelle urine. Il foruncolo è quasi del tutto guarito.

Caso VIII. — Zam. Vincenzo, anni 44, impiegato.

Madre diabetica, operata l'altro anno di amputazione della mammella sinistra e vuotamento del cavo ascellare, operazione ben sopportata mediante trattamento insulinico.

Nulla di interessante nell'anamnesi personale salvo una molto dubbia diagnosi di lesione apicale destra.

Da circa un anno poliuria e polidipsia.

Il 2 novembre 1937 un esame di urina mostrò il 64,35 ‰ di glucosio, e notevole quantità di acetone. La glicemia a digiuno fu del 2,63 ‰.

Fu sottoposto da un sanitario a cura di insulina ordinaria e precisamente una iniezione di 20 unità prima del pasto delle 13 che comprendeva 50 grammi di pasta, 150 di carne, 200 g. verdura, 50 grammi di pane e una mela; a cena 10 unità con 2 uova, 50 grammi di pane, 1 mela. Questa cura fu mantenuta fino al 21 novembre 1937. Con essa il paziente era aumentato di 2 Kg. di peso, l'acetonuria era scomparsa, la glicosuria assente tutto il giorno meno che alle 15 in cui era sempre presente.

Il 23 novembre 1937 entra in ospedale per sostituire l'insulina zincoprotamina all'insulina ordinaria.

All'esame obbiettivo salvo uno stato generale piuttosto scaduto e un certo pallore nulla di obbiettivo anche all'esame radiologico del torace.

Dal 21 al 25 novembre niente insulina. Vitto con 120 gr. di carboidrato (1/5-2/5-2/5); 70 gr. proteine, 10 gr. grassi.

24 novembre: profilo glicemico 2,05, 1,90, 1,48.

25 novembre: ore 22, insulina zincoprotamina 12 unità.

25 novembre: glicemia ore 10 2,40; ore 17, 2,42; ore 20, 2,00; ore 22, insulina zincoprotamina 16 unità.

27 novembre: glicemia ore 9,30, 2,75; ore 12, 1,55; ore 18, 1,58; ore 20, 1,48; ore 22, insulina zinc. prot. 16 unità.

18 novembre: ore 9,30, glicemia 2,40; ore 12, 1,38; ore 20, 1,12; ore 22, 16 unità di insulina zincoprotamina.

29 novembre: si tolgono i carboidrati della prima colazione delle 8 portandoli metà a pranzo e metà a cena. Tutto il giorno urine senza zucchero. Glicemia ore 9, 1,60; ore 22, 16 unità insulina zincoprotamina.

30 novembre: glicemia ore 12, 1,20, sempre aglicosurico.

1 dicembre: glicemia ore 9, 1,58; ore 12 0,80; ore 20, 0,90.

Sempre aglicosurico la sera 16 unità.

Il malato esce il giorno seguente.

Da allora di solito sempre aglicosurico però talora senza ragioni evidenti qualche campione di urina mostra tracce di zucchero. Gli si ordina di portare la zincoprotamina a 20 unità, tutto il resto restando immutato, ciò che il malato ha fatto senza averne alcun disturbo e senza veder mai zucchero nelle urine.

Caso IX. — Gub. Maria, a. 32.

Una sorella più anziana è diabetica molto lieve. La paziente è diabetica almeno da 4 anni forse anche da prima. Ebbe una bambina 5 anni fa, poi un parto a termine con feto macrosomo e morto poche ore dopo la nascita. Ha fatto cure dietetiche ed insuliniche quanto mai irregolari, e ogni volta ha lasciato l'insulina dopo pochi giorni perchè spaventata da lievi disturbi ipoglicemici.

Stato generale di nutrizione ottimo, però lamenta astenia, facile cefalea, incapacità ad applicarsi mentalmente inoltre è tormentata da sintomi psicastenici specie da idee ossessive (ad esempio la sera si alza più volte dal letto per il dubbio di non aver chiuso il rubinetto del gas). Poliuria modica intorno ai 2 litri. Glicosuria fra i 40 e i 50 grammi di glucosio pro die. Mai acetone.

Il giorno 4 dicembre è messa al solito vitto (120 carboidrati, 70 proteine, 80 grassi) però diviso in 2 parti uguali a pranzo e a cena.

Il 7 dicembre si pratica il profilo glicemico con il risultato seguente: 2,48, 1,95, 1,60.

L'8 dicembre si pratica alle ore 22 la prima dose di 16 unità di zincoprotamina.

Il 9 dicembre: glicemia ore 8, 1,98; ore 12, 1,20; ore 20, 1,10.

Nelle urine traccie di zucchero la mattina al risveglio e nelle urine del pomeriggio.

La sera 20 unità di zincoprotamina.

10 dicembre: ore 9, glicemia 1,70. Nelle urine mai zucchero.

13 dicembre non più comparsa di zucchero; seguita sempre lo stesso vitto e la stessa dose insulinica. Glicemia ore 9, 1,20; ore 20, 1,10.

30 dicembre: in tutto questi giorni la malata è stata fuori d'osservazione, però ha sempre seguitato la stessa dose di insulina e lo stesso vitto, esaminando più volte al giorno le sue urine. Non ha mai avuto glicosuria nè disturbi ipoglicemici.

Si sente straordinariamente bene. Fatto interessante, ella ha notato che le sue idee coatte si sono fatte assai meno tormentose. Una glicemia fatta alle ore 10 di mattina è stata di 1,10. Le si ordina di diminuire a 16 le unità di insulina, il resto rimanendo immutato. Fino ad ora (24 gennaio 1938) la malata non ha mai cessato l'iniezione che pratica con vero entusiasmo.

Caso X. — Manc. Ersilia, anni 54.

Diabetica da circa 7 anni. Madre morta giovane diabetica, un fratello diabetico. La malata tormentata dalla paura del diabete si è inconsideratamente tenuta ad un vitto poverissimo di carboidrati fin dalla sua gioventù. Da varii anni curata con insulina ordinaria al pasto delle 9 a. m. e delle 21 prendendo gli equivalenti di 50 grammi di pane ognuna di queste due volte. Per tollerare questo vitto così povero di carboidrati occorrono 48 unità di insulina divise in 26 la mattina e 22 la sera.

Con queste dosi le urine esaminate frazionatamente durante la giornata sono sempre prive di zucchero e la malata si sente perfettamente bene, però la glicemia della mattina è stata sempre notevolmente alta. Malgrado non le fosse fatta alcuna premura per cambiare insulina la paziente ha voluto provare la nuova insulina ed eccone i risultati:

3 gennaio 1938: si pratica un profilo glicemico ferme restando le dosi di insulina e la dieta dette prima. Si ottiene: 2,45, 1,55, 1,78.

5 gennaio: si sospende l'insulina ordinaria e la sera alle 22 si pratica iniezione di 14 unità di insulina zincoprotamina.

6 gennaio: si comincia una nuova alimentazione più ricca di carboidrati così ripartiti: ore 9, latte g. 250; pane g.. 20; ore 14, pasta g. 20; pane g. 55; mele g. 200; ore 22, pane g. 37; mele g. 200, oltre i soliti proteici e grassi. Durante tutto il giorno glicosuria. Ore 21, glicemia 2,00 ‰; ore 23, 20 unità di insulina zincoprotamina.

7 gennaio: zucchero presente nelle urine delle ore 9 e delle 17, assente nelle urine delle ore 12 e delle 20. Ore 20,30, glicemia 2,00 ‰; ore 23, 24 unità.

8 gennaio: zucchero presente nelle urine della mattina, poi sempre assente. Ore 12, glicemia 1,80 ‰.

9 gennaio: zucchero presente nelle urine della mattina e di prima di cena, assente negli altri campioni. Ore 9, glicemia 2,50; ore 13, glicemia 2,10; ore 23, 40 unità.

10 gennaio: nelle urine della notte zucchero assente. Nella colazione delle 9 si aboliscono i 250 grammi di latte lasciando invece i 20 grammi di pane. In tutto il giorno assenza di glicosuria. Ore 13, glicemia 1,55; ore 21, glicemia 1,90; ore 23, 40 unità

11 gennaio: nelle urine della mattina zucchero presente poi sempre assente. Ore 13, glicemia 2,00 ‰; ore 23, 40 unità.

12 gennaio: glicosuria sempre assente; ore 13, glicemia 1,15; ore 23, 40 unità.

13 gennaio: glicosuria sempre assente salvo lievi traccie nelle urine della notte; ore 13, glicemia 1,72; ore 23, 40 unità.

14 gennaio: glicosuria sempre assente salvo lievi traccie nella notte; ore 13, glicemia 1,25; ore 23, 40 unità

15 gennaio: glicosuria sempre assente; ore 23, 40 unità.

16 gennaio: glicosuria sempre assente salvo lievi traccie nella notte; ore 23, 40 unità.

17 gennaio: glicosuria sempre assente salvo traccie nella notte; ore 23, 40 unità.

18 gennaio glicosuria sempre assente; glicemia ore 9, 1,78; ore 13, 1,45; ore 21, 2,30; ore 23, 46 unità. Da allora sempre 46 unità e glicosuria sempre assente i giorni 19-20-21 e 22.

23 gennaio: profilo glicemico, 1,70-0,70-120. Si porta l'insulina a 36 unità.

24 gennaio: ore 12, glicemia 1,46; ore 21, glicemia 1,20.

Caso XI. — Grim. Paolo, a. 47.

Padre e madre morti molto vecchi e molto magri, però una figlia del fratello del padre è diabetica, un fratello del paziente è obeso e di tanto in tanto ha zucchero nelle urine.

Al diabete ha preceduto una notevole obesità che ha poi fatto posto a dimagramento quando si è insediato il diabete.

L'obesità si insediò verso i 30 anni e il paziente alto 1,70 a 32 anni pesava 87 chili. A 40 anni sete e poliuria e nelle urine il 40 % di zucchero. Dopo 3-4 mesi di cura dietetica scomparve la glicosuria. Da allora cure dietetiche saltuarie, inesatte interrotte da periodi di fatica fisica, interruzione di ogni cura e peggioramento della malattia. Da due anni cure saltuarie di insulina (20 unità una sola volta al giorno e 50 grammi di pane 2 volte nei pasti principali).

Il 29 dicembre 1937 è visto per la prima volta da me. Ha un aspetto notevolmente più vecchio dell'età sua, però è piuttosto energico e lavora tutto il giorno. Peso Kg. 68; esame obbiettivo negativo; profilo glicemico 2,88, 3,45, 7,72.

Nelle urine emesse il mattino a digiuno 66 ‰ di glucosio, in quelle emesse 2 ore e 1/2 dopo pranzo 57 ‰; corpi chetonici assenti e cioè con un vitto non contenente altri carboidrati all'infuori di 100 grammi di pane, 50 a pranzo e 50 a cena.

Questo caso ha una certa importanza pratica perchè il malato era a Roma di passaggio e non si poteva trattenere per un periodo di cura e di osservazione. Cedendo alle sue insistenze, e fidando nel fatto che si tratta di persona colta ed intelligente gli si è affidata una provvista di insulina zincoprotamina e si è voluto provare se era possibile un controllo almeno approssimativo del suo diabete anche fuori di ogni comodità ospedaliera e di laboratorio.

A questo scopo, malgrado mancasse l'indicazione del profilo glicemico discendente si è scelta la somministrazione nelle tarde ore della sera, e ciò per evitare che eventuali disturbi ipoglicemici cadessero nelle ore di notte. Al malato si è minutamente spiegato in che cosa consistono i disturbi da insulina zincoprotamina, e in che differiscano da quelli che egli già conosce, dell'insulina ordinaria. Gli si è prescritto il solito vitto con 120 grammi di carboidrati divisi in 1/5-2/5-2/5 e gli si è detto di cominciare con 20 unità e sorvegliando le urine subito prima e 2 1/2 ore dopo ciascun pasto crescere cautamente le dosi di insulina, non superando salvo ordine contrario per lettera, le 40 unità.

A distanza di 20 giorni il malato scrive di sentirsi molto bene, di aver portato la dose finora a 32 unità e di riscontrare zucchero nelle urine solo in modo saltuario.

Caso XII. — Zamp. Assunta, anni 36. Nulla nel gentilizio. Nell'anamnesi personale pleurite purulenta; a 6 anni morbillo.

Nel febbraio 1928 cominciò sete, poliuria, dimagramento, astenia. Dal 1930 al 1933 si curò regolarmente con insulina.

Nel 1934 smise l'insulina pur rimanendo a un regime alimentare limitato, ma verso la fine del 1934 ebbe grave acidosi per cui riprese di urgenza il trattamento insulinico che da allora non ha più lasciato. È malata intelligente e conscia della gravità del suo stato, per cui è molto esatta nel regime e nelle dosi della insulina che pratica in 3 dosi di 20 + 20 + 20 con circa 150 grammi di carboidrati pro die. Con tale regime è pres-

sochè esattamente regolata, però ha glicemia fra 1,50 e 2,80 e frequenti attacchi ipoglicemici.

Il giorno 20 dicembre 1937 si sospende l'insulina ordinaria del pranzo e della sera e si pratica una prima iniezione di 20 unità di insulina zincoprotamina.

21 dicembre: ore 8,30 glicemia 1,15; ore 20, glicemia 3,45; 26 unità.

22 dicembre: ore 20, glicemia 3,48; 32 unità.

23 dicembre: 36 unità la sera e lo stesso fino al 27 dicembre.

28 dicembre: 40 unità: da allora glicosuria solo saltuariamente.

Il 2 gennaio 1938 si porta la dose a 44 unità; da allora fino ad oggi, scomparsa della glicosuria salvo un giorno.

Il 6 gennaio 1938 glicemia 1,48 alle ore 20.

Da notare in questa malata un disturbo ipoglicemico venuto una volta senza una ragione apparente, e un giorno di glicosuria coincidente con una eruzione di orticaria durata peraltro poche ore.

Al momento di scrivere due altri malati hanno cominciato il trattamento con la nuova insulina ma ciò da troppo poco tempo per potere essere aggiunti ai 12 precedenti.

Le storie di questi malati specie del n. 6 sono state forse riportate troppo per esteso, ma si è creduto far ciò in vista delle novità del trattamento per cui può essere utile notare anche particolari che possono sembrare insignificanti.

Il risultato del nuovo trattamento non poteva essere più lusinghiero e conferma se ce ne fosse bisogno le affermazioni e gli entusiasmi degli autori americani.

In tutti e 12 i casi si è ottenuto la scomparsa completa della glicosuria e il ritorno alla norma della glicemia. Assai dimostrativa è stata la sua azione nei casi 1, 2, 6 e 12 che erano caratterizzati dalla facilità ad avere disturbi ipoglicemici con la vecchia insulina. Il caso n. 1 di diabete giovanile grave che con la vecchia insulina aveva frequenti attacchi, con l'insulina zincoprotamina non ne ha mai più avuto uno. La malata n. 9 che per paura di essi aveva preso in odio l'insulina, è divenuta una adepta fedele di questo rimedio.

Ma dove l'insulina zincoprotamina ha reso dei servizi inestimabili è stato nel caso n. 6. Basterebbero pochi casi simili per meritare a questo nuovo rimedio la gratitudine più viva. In questo caso si vede chiaro come la scoperta della insulina zincoprotamina rappresenta nella cura del diabete un progresso forse altrettanto grande di quello della scoperta dell'insulina originaria.

Altra deduzione importante che si trae dalla presente casistica è la perfetta idoneità della nuova insulina ad affrontare stati di necessità urgenti e pericolosi quali sono quelli creati da complicazioni settiche. Il caso n. 5 è in proposito eloquente. Chiunque ha pratica di diabete sa quanto difficile per non dire impossibile sia dominare un diabete anche mite in precedenza, quando esista un focolaio anche piccolo di infezione che non si possa dominare chirurgicamente. Nel caso 5 invece malgrado un processo settico mortale l'insulina zincoprotamina è riuscita a far scomparire la glicosuria e a livellare la glicemia e ciò senza nessuna reazione ipoglicemica. Ma è ancora il caso 6 a dimostrare l'azione preziosa della insulina zincoprotamina negli stati settici.

Il processo suppurativo cominciò a migliorare, e la glicosuria scom-

parve solo quando mi decisi a sostituire del tutto alla vecchia la nuova insulina.

In tutti e 12 i malati il rimedio non ha dato luogo ad inconvenienti di qualche momento. Uno solo il n. 10 ha lamentato qualche volta un poco di dolore nel punto dell'iniezione ma trattasi di persona particolarmente sensibile.

Disturbi ipoglicemici si sono visti solo nel solito caso n. 6 (ma solo lievi quando adoperava la zincoprotamina da sola) e una volta nel caso n. 12. In tre di questi malati oltre al vantaggio di praticare una sola iniezione al giorno si è ottenuta la stessa azione sul ricambio con una dose minore di quella precedentemente usata con l'insulina ordinaria (casi n. 1-2-12). Nel caso n. 10 non solo la dose è stata notevolmente diminuita (36 unità invece di 48) ma sono stati anche notevolmente aumentati i farinacei della dieta.

Finalmente vorrei far notare alcune conclusioni personali a cui mi pare di poter giungere dopo le esperienze su esposte.

La prima è l'opportunità di praticare, se necessità urgenti non lo vietino, un periodo di osservazione di almeno 3-4 giorni prima di cominciare il trattamento con l'insulina zincoprotamina. Durante questi giorni è bene somministrare al paziente lo stesso vitto che gli si vuol dare durante la cura con la nuova insulina e con la stessa ripartizione dei carboidrati e lo stesso ritmo dei pasti. Alla fine di questi giorni di osservazione si pratica un profilo glicemico e un esame frazionato delle urine.

Se con queste prove si vede che la glicemia è più o meno eguale prima dei tre pasti principali ed è molto netta l'azione iperglicemizzante dei singoli pasti, è bene dare l'insulina zincoprotamina la mattina, abolendo i carboidrati nel pasto della mattina, e dandoli solo nel pasto del mezzogiorno e della sera, magari con un pasto suppletivo al momento di andare a letto. Se invece (ed è forse il caso più frequente) si ha il profilo più alto la mattina e più basso la sera, conviene senz'altro dare il rimedio la sera in modo che l'azione si faccia sentire la mattina quando la glicemia tende al alzarsi.

La seconda conclusione che sembra possa trarsi dai casi precedenti è che forse conviene cercare di adoperare l'insulina zincoprotamina da sola. Su 12 casi che pure comprendono casi gravi è perfino gravissimi, in 11 non si è provato alcun bisogno di ricorrere anche all'azione dell'insulina ordinaria, riuscendo presto e bene nell'intento, con la sola zincoprotamina. In un caso solo cioè nel caso 6, suggestionato dalla autorità degli autori americani che loro è data dalla grande esperienza in proposito, ho voluto due volte tentare l'uso contemporaneo delle due insuline e tutte e due le volte me ne sono pentito.

Come si è visto nei primi 27 giorni di cura si è insistito in questa linea di condotta e si è ottenuto di avere frequenti e gravi disturbi ipoglicemici e un'azione insulinica insufficiente. Adoperata l'insulina zincoprotamina da sola le cose andarono subito meglio. Sopraggiunto il processo suppurativo e resasi quindi necessaria una dose circa doppia di insulina volli anche questa volta seguire il consiglio degli AA. americani facendo oltre la solita dose di insulina zincoprotamina tre dosi supplementari di insulina ordinaria. I risultati furono disastrosi. Abbandonata del tutto la vecchia insulina e facendo un'unica grande dose di insulina zincoprotamina che corrispondeva alla quantità delle due insuline separate, fu finalmente raggiunto l'equilibrio anche in questo caso.

Una terza osservazione da fare è che il più delle volte non è affatto necessario il gran numero di pasti raccomandato dagli autori americani. Al solito solo il caso 6 ha avuto bisogno di un piccolo pasto supplementare (1) (una tazza di latte) verso la mezzanotte, gli altri 11 sono benissimo regolati con i soliti tre pasti quotidiani all'italiana (colazione, pranzo e cena).

Infine una quarta cosa da osservare è questa. Leggendo le storie cliniche di questi dodici malati può sembrare che l'applicazione di questa nuova insulina sia una faccenda assai complicata ed effettivamente essa richiede osservazioni ripetute e notevole accorgimento da parte del medico e del malato. Ma ciò è del resto il caso anche con l'insulina ordinaria, se si vogliono far le cose a dovere. Però il caso n. 11 dimostra che quando ci si contenti di una regolazione approssimativa e si abbia a che fare con malati che diano affidamento di intelligenza anche questo rimedio diventa di facile e spedita attuazione. Del resto i risultati della cura sono così belli che valgono veramente la pena di un poco di accuratezza da parte del medico e del malato.

L'insulina zincoprotamina è dunque veramente un rimedio di valore inestimabile nella cura del diabete. Essa riduce ad una sola il numero delle iniezioni di insulina durante le 24 ore.

Essendo il controllo del diabete più uniforme, permette una migliore utilizzazione dei carboidrati, riduce quasi a nulla i pericoli dell'ipoglicemia, si presta benissimo anche nei casi urgenti e nelle complicazioni chirurgiche, e finalmente il suo uso comodo e sopratutto la possibilità di praticare una sola iniezione la sera al momento di andare a letto rende possibile la cura a un numero molto maggiore di diabetici di quello che non sia quello presente.

RIASSUNTO.

Dopo aver brevemente riassunto la letteratura in proposito l'A. espone i risultati delle proprie esperienze cliniche fatte con l'insulina zincoprotamina.

12 casi di diabete, quasi tutti gravi, sono stati trattati con la nuova insulina; 3 di essi avevano mostrato difficoltà (in uno insormontabili) ad essere controllati dall'insulina ordinaria per la loro estrema facilità ad avere reazioni ipoglicemiche.

Tre di essi presentavano complicazioni infettive in uno assai leggere in due gravi.

L'insulina zincoprotamina è riuscita a controllare benissimo tutti e 12 i malati confermando pienamente quanto è scritto dagli autori, specie americani.

In base all'esperienza di questi casi personali l'autore crede di poter segnalare i due punti seguenti, a suo giudizio, importanti:

1) Se necessità urgenti non lo vietino, è bene far precedere alla cura, un periodo di osservazione di alcuni giorni, durante i quali il malato viene tenuto al vitto che si terrà poi durante il trattamento insulinico. Al termine di questo periodo si prende un profilo glicemico giornaliero e si esaminano

(1) Al momento di consegnare il lavoro per la stampa, debbo aggiungere che in questi giorni il caso n. 6 ha mostrato bisogno di una piccola somministrazione di pane a metà della mattina, per evitare lievi disturbi ipoglicemici verso le 11 a. m. Ma torno a ripetere si tratta di un caso molto particolare.

frazionatamente le urine. Se il profilo è più o meno uniforme, e domina sulla glicosuria l'effetto dei pasti, è bene somministrare l'insulina zincoprotamina la mattina, sopprimendo i carboidrati nella prima colazione. Ma se come è più frequente, il profilo è discendente con il massimo la mattina, è necessario dare l'insulina zincoprotamina la sera.

2) Contrariamente a quanto è usato ancora in molti casi in America, sembrerebbe che si debba evitare di dare nello stesso soggetto i due tipi di insulina, perchè ciò rende più facili i disturbi ipoglicemici senza migliorare il controllo. Forse l'esatta applicazione dei criteri esposti al n. 1 dovrebbe rendere molto meno numerosi i casi che sembrano richiedere tutte e due le insuline.

Consegnato in Redazione il 26-1-1938-XVI.

BIBLIOGRAFIA.

1. HAGEDORN, NORMAN JENSEN, KRARUP e WODSTBUP. Journal of the American Médical Association, vol. 106, n. 3, pag. 177, 1936.
2. JOSLIN. Journal of the American Medical Association, vol. 109, n. 7, pag. 497, 1937.
3. ROOT, WHITE, MARBLE e STOTZ. Journal of the American Medical Association, vol. 106, n. 3, pag. 180, 1936.
4. SPRAGUE, BLUM, OSTERBERG, KEPLER e WILDER. Journal of the American Association, vol. 106, n. 20, pag. 1701, 1936.
5. KERR, BEST., CAMPLELL e FLETCHER. Canadian Public Health Journal. Toronto, vol. 27, 157-208, aprile 1936.
6. BENNET e GILL. Lancet, 1936, vol. II, pag. 416 .
7 LAWRENCE e ARCHER. Brit. Med. Journal, 1936, vol. I, pag. 747.
8. DOGLIOTTI e MONTUSCHI. Minerva Medica, 1937, n. 25, pag. 654.
9. ALLEN FREDERICK. Journal of the American Medical Association, vol. 107, pag. 430, 8 agosto 1936.
10. FREUND e ADLER. Journal of the American Association, vol. 107, n. 8, pag. 573, 22 agosto 1936.
11. SCOTT e FISHER. Journal of Pharmacol. and Experimental Therap., vol. 55, pag. 206, ottobre 1935.
12. Citato da RICKETTS in Journal of the American Medical Association, vol. 108, pag. 503, 1937. IX Riunione annuale della Central Society for Clinical Research.
13. FISHER e SCOTT. Journal of Pharm. and exp. Therap., vol. 58, pag. 93, 1936.
14. RABINOWITCH, FOWLER e CORCORAN. Canad. Med. Ass. Journal, vol. 35, pag. 239, 1936.
15. SPRAGUE e RYNEARSON IX Riunione della Central Society of Clinical Research, in Journ. of Am. Med. Ass., vol. 108, pag. 503, 1937.
16. MYERS e PERKIN. IX Riunione della Central Society of Clinical Research, in Journ. of Amer. Med. Ass., vol. 108, pag. 503, 1937.
17. Journal of the Am. Med. Ass., vol. 108, n. 8, pag. 640, 1937.
18. JOSLIN. Diabetic Manual. Lea and Febiger, 1937, pag. 25.
19. FOWLER BENSLEY e RABINOWITSCH. Canadian Medical Association Journal Montreal, vol. 36, pag. 561-668, 1937, in J.A.M.A., vol. 109, n. 4, 309.
20. SCHNOHR. Acta Chirurgica Scandinavica, vol. 78, 11 nov. 1936, pag. 379-576.
21. HATLEHOL. Acta Medica Scandinava, suppl. 8, 1924.
22 FLAUM ALFRED. Acta Medica Scandinava, vol. 62, 1925, pag. 372.
23. FORSGREN. Acta Medica Scandinava, suppl. 59, 1934, pag. 95.
24. MÖLLERSTRÖOM. Acta Medica Scandinava, suppl. 39. 1934, pag. 145.
25. HOPPMANN e MARTINI. Zeitschrift für klinische Medizion, 129, 70, 1935.

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLV Roma, 1° Luglio 1938 - XVI Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA

Direttore: Prof. A. GASBARRINI.

Studio clinico ed anatomo-patologico sulla sclerodermia e considerazioni critiche sulla sua etio-patogenesi.

Prof. LUIGI JACCHIA, aiuto.

La storia della sclerodermia ha origini remote. Se ne trovano tracce nella letteratura del XVIII secolo (Curzio, 1752), ma la prima descrizione clinica della forma diffusa generalizzata di questa affezione morbosa sembra dover risalire ad Alibert, che nel 1817 ne illustrò un caso sotto il nome di « scleremia »; più tardi Thirial (1845) la denominò « sclerema degli adulti » e Gintrac « sclerodermia edematosa ». Da allora ad oggi la letteratura si è arricchita di contributi numerosi e le sindromi sclerodermiche sono state oggetto di osservazioni accurate e di studi insistenti tanto in Italia che all'estero; ma ciò nonostante, se si può dire che l'osservazione di molte centinaia di casi ha valso a chiarire discretamente il quadro clinico della malattia, scarse, contradditorie, oscure rimangono ancora le nostre conoscenze sulla sua etio-patogenesi.

Ancora è oggetto di discussione se si possa a buon diritto parlare di « sclerodermia » come di una malattia a sè stante, nosologicamente definita, o non piuttosto di « sindromi sclerodermiche », sotto la cui denominazione potrebbero raggrupparsi parecchie forme similari, in cui l'indurimento e

l'atrofia della pelle sono sintomi capitali o prevalenti. Non certo con la presunzione di chiarire questi fondamentali punti controversi, che non potranno trovare chiaramente definitivo sintanto che individuata non sarà stata l'etiopatogenesi dell'affezione, mi accingo ad illustrare un caso di mia osservazione, caratteristico per aspetto e singolare per evoluzione, e a riferire sopra alcuni studi personali, che il caso stesso mi ha offerto l'opportunità di attuare (1). Desidero soltanto portare un contributo, che ritengo non indifferente, alla migliore conoscenza della sclerodermia, nella sua forma generalizzata e progressiva, cogliendo occasione dalle particolarità del caso di mia osservazione per porre a fuoco alcuni problemi clinici, e da uno studio anatomo-patologico minuto per considerare la fondatezza di alcune teorie generalmente ammesse sulla natura e l'origine di questo morbo.

C. Aldo, di anni 41, da Comacchio, elettricista, coniugato.

Nonni paterni e materni morti in tarda età per malattie imprecisate. Genitori viventi: il padre, di 71 anni, sta bene; la madre, — colpita 4 anni fa da ictus apoplettico — ha residuato una lieve emiparesi D. Essa ha avuto 8 gravidanze, di cui 2 abortive; 2 figli sono morti subito dopo la nascita e 4 vivono tuttora. I tre fratelli del paz. godono buona salute.

L'I., nato da parto eutocico, ebbe allattamento mercenario. Ebbe sviluppo normale sotto ogni aspetto; afferma di non aver sofferto nell'infanzia di malattie esantematiche, eccezione fatta per il morbillo. A 4 anni fu operato per un'adenite suppurata alla regione sottomandibolare D. Ha frequentato le scuole sino alla 5ª classe elementare. Ha esercitato il mestiere di muratore sino all'età di 20 anni, quando fu chiamato sotto le armi e prestò servizio anche durante la guerra in qualità di cannoniere nella R. Marina. Durante tale periodo fu in Albania, in Grecia e infine in Turchia, ove contrasse infezione venerea, diagnosticata come ulcera semplice e guarita bene e senza residuare indurimenti, dopo una cura unicamente locale. A 27 anni sposò una donna sana, tuttora vivente e in buona salute. La moglie ha avuto 4 gravidanze, tutte a termine: dei 4 nati, uno morì a 4 anni in seguito a gastroenterite e tre vivono in ottima salute.

Dopo la guerra, l'inf. si impiegò nelle saline di Comacchio, in qualità di elettricista e a tale mestiere ha atteso sinchè la malattia attuale gielo ha consentito.

Circa 20 mesi fa, nel marzo 1935, l'I. ha cominciato ad avvertire molestie vaghe alle estremità degli arti, caratterizzate da un abnorme senso di freddo specie alle mani, da lievi dolori, da senso di formicolio e di intorpidimento. Già a questo primo inizio dei suoi disturbi il paz. potè osservare che, in coincidenza con essi, le dita divenivano livide ed assumevano un colorito violaceo. Bastava però che egli si avvicinasse al fuoco o ad una qualsiasi altra sorgente di calore, perchè la sintomatologia in quei primi tempi scomparisse; ma in seguito tale sistema per alleviare i suoi disturbi divenne progressivamente sempre meno efficace e solo dopo lunga esposizione al calore il paz. si sentiva sollevato e poteva riprendere l'uso delle dita.

All'agosto 1935 risale la prima constatazione che la pelle della mano, dell'avambraccio di D. e della regione anteriore del torace e dell'addome andava facendosi più lucida, più scura, più tesa, più dura, tanto che ne derivava ostacolo al movimento completo delle dita. Circa alla stessa epoca i famigliari dell'infermo osservarono una analoga trasformazione della cute del volto, il quale appariva anche gonfio A quel tempo risalgono anche due paterecci al dito indice e a quello medio della mano destra, che vennero a guarigione nello spazio di un mese, circa, senza alcun intervento chirurgico.

Di pari passo con questa particolare sintomatologia, l'I. cominciò a lamentare astenia generale, con facile stanchezza e indolenzimento degli arti durante la deambulazione, diminuzione dell'appetito, frequenti e facili sudorazioni, cardiopalmo, insonnia ribelle e, saltuariamente, molesto prurito cutaneo. Mai febbre.

Dal novembre 1935 al marzo 1936 fu ricoverato in ospedali di Bologna, ove gli furono praticate cure con preparati tiroidei e jodici, che parvero arrestare o per lo meno rallentare la progressione del male. Ritornato a casa, l'infermo continuò la cura con preparati

(1) Questo caso è stato presentato a lezione dal mio Maestro, al quale rivolgo l'espressione della mia gratitudine per avermi autorizzato a studiarlo e ad illustrarlo.

opoterapici pluriglandolari ed ambulatoriamente fece applicazioni di Roentgenterapia alle mani, al petto e alla faccia. Ma dopo circa 4 mesi, nel luglio 1936, si osservò un ulteriore peggioramento: anche la cute della mano e dell'avambrccio S. cominciò a farsi lucida, tesa e dura e, in minor grado, trasformazioni simili si manifestarono anche agli arti inferiori, mentre la cute del volto era divenuta talmente tesa da disturbare il paz. nei movimenti per spalancare la bocca e sollevare le palpebre, sicchè penose si resero anche la masticazione e la fonazione. A quell'epoca si manifestarono pure dolori agli arti inferiori ed alle spalle, senza modificazioni apprezzabili delle articolazioni. L'I. notò pure allora che si accentuava la caduta dei capelli e che le unghie delle mani crescevano molto lentamente. Nello stesso tempo cessò ogni appetito sessuale. Nello spazio di due mesi questo aggravamento progredì al punto da rendere assai difficili e penosi all'inf., oltre la deambulazione, anche i più comuni atti della vita, come il vestirsi, il lavarsi, ecc. Egli aveva ed ha tuttora la sensazione che gli arti sieno legati, come chiusi in un apparecchio gessato, che il torace sia costretto in una corazza: spontaneamente dice che ha l'impressione di essere diventato « un pezzo di legno ».

Mentre le altre funzioni fisiologiche sono rimaste normali, il sonno tranquillo gli è vietato, non trovando egli riposo in alcuna posizione e trascorrendo notti agitate.

In tali condizioni egli si fa ricoverare nella nostra Clinica il giorno 15 ottobre 1936.

All'ingresso in Clinica egli si presenta come individuo sofferente e psichicamente depresso per i lamentati disturbi, riferiti nell'anamnesi. È soggetto di costituzione scheletrica regolare, in scadenti condizioni di nutrizione e sanguificazione.

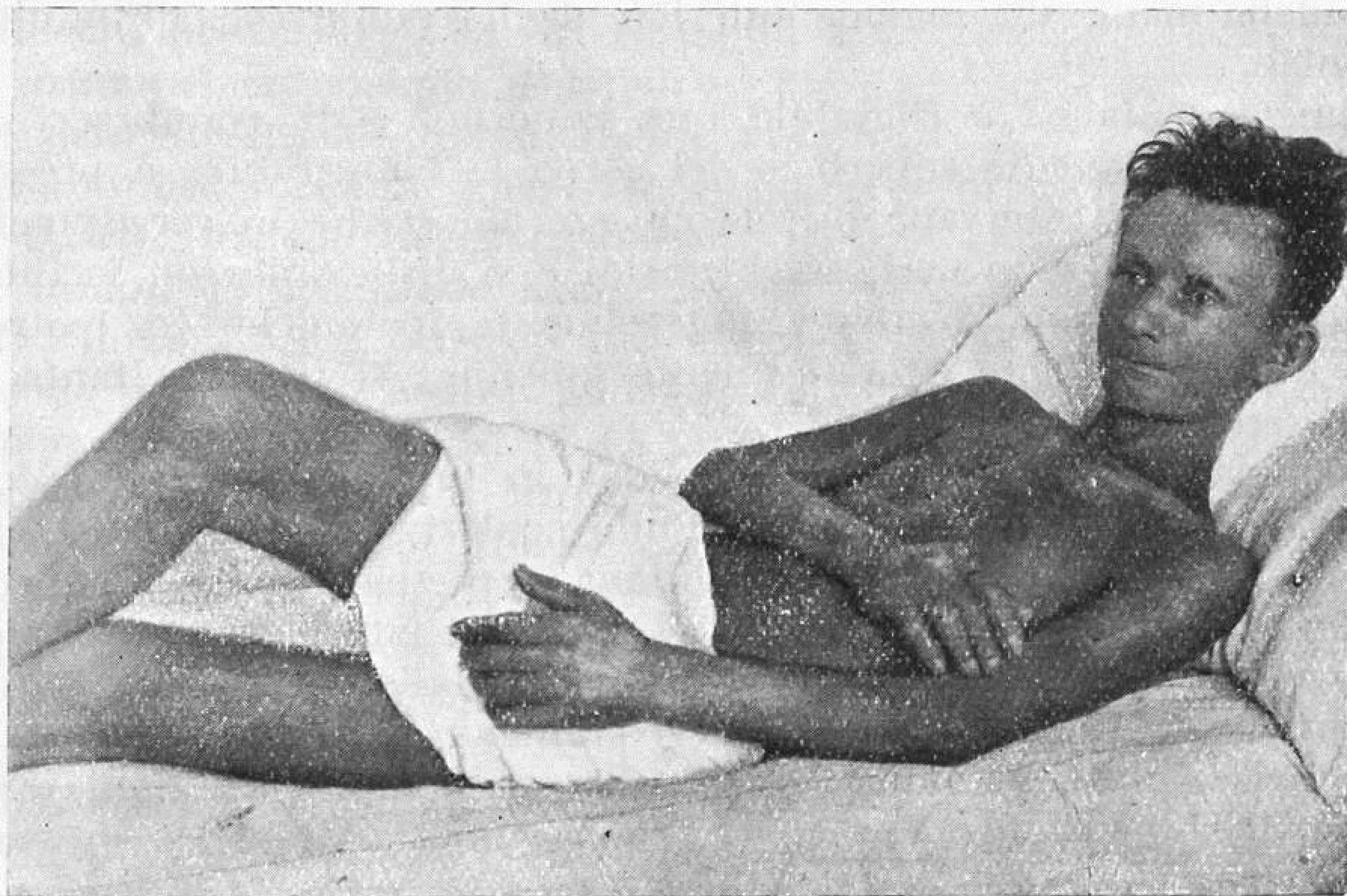


FIG. 1.

Giace in decubito indifferente, ma preferisce le posizioni laterali. All'esame generale, notasi che lo stato trofico della cute è profondamnte alterato e che non c'è punto della superfice corporea in cui la pelle possa considerarsi normale. Il viso si presenta alquanto tumido, con cute pallida, d'aspetto lucente, tesa, indurita, aderente ai tessuti sottostanti e non sollevabile in pieghe; la pressione digitale non lascia impronta. La *facies* è poco espressiva, perchè assai ridotte sono le rughe naturali e assenti i solchi naso-labiali; scarse sono le ciglia e le sopracciglia; la fronte è liscia, la palpebre non possono essere completamente sollevate e l'apertura della bocca è limitata. Alle guancie, alle labbra, alle narici, alle orecchie la cute è indurita, pergamenacea. La masticazione è resa difficile.

Al collo, specie alla regione sottomentoniera, la cute si presenta pure tesa e indurita, ma di colorito brunastro; nelle rimanenti zone è meno alterata ed è sollevabile in pieghe. Mentre è limitato il movimento di estensione del capo, quelli di flessione e di rotazione sono ben conservati.

Al torace, specie nella sua parte anteriore, e all'addome le alterazioni cutanee sono ancora più spiccate. Non sono più apprezzabili i fisiologici infossamenti in corrispondenza degli spazi intercostali, la pelle — profondamente modificata come già si è detto — si presenta qui priva di peli, con pigmentazione brunastra, durissima, inestensibile, quasi

lignea. È spesso madida di sudore, che talora si raccoglie in grosse goccie; appare fredda al termotatto. Le zone del tronco meno compromesse sono le regioni ascellari, laterali e dorsali del torace, le regioni lombari e quelle glutee. Invece agli arti superiori, e specialmente alle mani, le modificazioni cutanee sono particolarmente evidenti, e più manifeste appaiono sul lato estensorio. Le dita sono fredde, di un colorito pallido cianotico, rigide, dure, in atteggiamento fisso di semi-flessione; impossibile è ogni movimento di estensione, appena accennati quelli di flessione e di divaricamento delle dita. Non si osservano alterazioni grossolane delle unghie, mentre scomparsi sono i solchi e le normali striature della superficie cutanea. Anche i movimenti della articolazione del polso sono assai limitati, e così pure risulta incompleta l'estensione dell'avambraccio sul braccio, mentre normale permane il movimento di flessione. I movimenti del cingolo scapolo-omerale sono pure limitati, sicchè il paziente soltanto a stento ed incompletamente riesce a portare la mano dietro la schiena o sulla spalla controlaterale.

Agli arti inferiori le alterazioni cutanee sono meno pronunciate; tuttavia un certo ispessimento della pelle è osservabile sul dorso dei piedi e alla regione anteriore delle gambe Mentre pressochè normale appare il gioco delle articolazioni tibio-tarsiche, limitati sono i movimenti di flessione della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino, ad arto esteso.

Sulla diffusa pigmentazione bruna della cute spiccano in certi punti, irregolarmente situate su tutta la superficie del corpo, delle chiazze a contorni irregolari, liscie, lucide, ceree, di un colorito che va dal bianco giallastro al roseo più o meno intenso e che conferiscono alla pelle un aspetto lardaceo: le più estese si osservano in corrispondenza della parte alta del torace, sia anteriormente che posteriormente; altre più piccole sono rilevabili al dorso delle mani, alla regione anteriore degli avambracci, all'inguine, allo scroto, alle regioni tibiali.

Col termometro cutaneo è rilevabile una ipotermia agli avambracci, alle mani, ai piedi, mentre sulla rimanente superficie del corpo la temperatura è pressochè normale.

Al cuoio capelluto si osservano piccole chiazze alopeciche in corrispondenza della regione occipitale. I capelli sono neri, secchi, aridi e si distaccano con facilità.

Le masse muscolari sono ovunque notevolmente ipotoniche ed ipotrofiche.

Il sistema linfoghiandolare è praticamente indenne: si rileva soltanto una lieve micropoliadenia latero-cervicale bilaterale.

Capo: mesomorfo, indolente alla percussione in tutte le sue parti. Mobilità attiva e passiva limitata come si è detto più sopra. Bulbi oculari un po' infossati, mobili in tutte le direzioni. All'ispezione del cavo orale, la lingua si presenta rosea, a superficie normale: dalle arcate dentarie essa viene sporta diritta, ma con fatica e non completamente; non vi si osservano movimenti fibrillari. Dentatura sana. Nulla di notevole a carico dell'istmo delle fauci. Normale la funzionalità dei nervi cranici.

Collo: cilindrico, piuttosto lungo, sottile. Non si notano pulsazioni vasali. La tiroide appare di normali dimensioni. Non si ascoltano rumori patologici sui vasi del collo e sulla tiroide

Torace: normalmente configurato, poco elastico. I due emitoraci si espandono scarsamente, ma simmetricamente, sotto gli atti respiratori.

App. respiratorio: il f. v.t. è debolmente trasmesso nelle parti alte, posteriormente, e normale nel restante ambito. Il suono di percussione è lievemente ipofonetico nelle regioni sopra- e sottospinose e nello spazio scapolo-vertebrale sinistro. Scarsa è l'espansione inspiratoria dei margini polmonari inferiori. All'ascoltazione, il murmure appare scarso nelle regioni sopra- e sottospinose ed interscapolari, mentre è normale anteriormente e alle basi: quivi si ascoltano talora rantoli grossolani e qualche sibilo sparso.

Respiro misto toraco-addominale: 20 atti al m', ritmici.

Cuore: itto dalla punta visibile e palpabile al 5° spazio intercostale, un cm. all'interno dell'ascellare anteriore: è piuttosto diffuso e un po' sollevante. Alla percussione si delimita il margine D. dell'aia d'ottusità relativa circa 1/2 cm. all'esterno della margino-sternale, mentre il limite S. segue una linea curva, che passa a 6 cm. dalla margino-sternale S. al II spazio intercostale, a 8 cm. sul III spazio e a cm. 9,5 sul IV.

Normale è la proiezione plessica del fascio vascolare. All'ascoltazione il 1° tono appare debole su tutti i focolai ed è in parte coperto da dolce e breve rumore di soffio alla punta; il 2° tono appare debole alla punta, normale alla base. La successione delle rivoluzioni cardiache è ritmica: la frequenza oscilla tra 80 e 88 rivoluzioni al m'.

Vasi periferici: non sono visibili impulsi arteriosi agli arti, nè ectasie venose. Il polso alla radiale, che è male apprezzabile a cagione dell'ispessimento e rigidità dei tessuti soprastanti, appare piccolo, abbastanza pieno, facilmente compressibile.

Press. arteriosa: O. D. Mx 110, Mn 68; O. S. Mx 105, Mn 65 (Riva Rocci).

Addome: pianeggiante, a pareti dure, tese, con cicatrice ombelicale introflessa, poco trattabile, indolente ovunque. Il margine sup. del fegato si delimita con la percussione alla V costa sull'amiclaveare: il suo margine inferiore non è palpabile, causa la notevole tensione delle pareti addominali, ma alla percussione appare in limiti normali. Normali pure le dimensioni della milza.

Sistema nervoso: psiche integra, intelligenza sveglia. Pupille isocoriche, rotonde, normalmente ampie, a contorni regolari, bene reagenti a luce, convergenza ed accomodazione.

Presenti, deboli, tutti i riflessi superficiali, tendinei ed osteoperiostei. Pure presenti e deboli i riflessi faringeo, corneali e congiuntivali.

La sensibilità superficiale appare solo lievemente alterata, nel senso che è rilevabile un leggero ritardo nell'apprezzamento del caldo e del freddo in corrispondenza delle dita delle mani e dei piedi. Normale la sensibilità profonda.

Dermografismo bianco, persistente. Riflesso oculo-cardiaco di Dagnini-Aschner: negativo.

La deambulazione è un po' inceppata, senza realizzare alcun quadro tipico.

L'I. venne sottoposto ad alcune indagini cliniche e di laboratorio, di cui riporto qui sotto i risultati.

Esami quantitativi e morfologici del sangue: leggera aniso- e poichilocitosi. Gl. rossi: 3.000.000. Emoglobina: 65. Valore glogulare 1. Globuli bianchi 8.700. Linfociti 22 %. Monociti 6 %. Granulociti neutrofili 67 %. Gr. eosinofili 5 %.

Esami di urine: ripetutamente negativi.

R. W. sul siero di sangue: ripetutamente negativa.

Escreato siero-muco-purulento, negativo alla ricerca di bacilli acido-resistenti.

Glicemia: 0,92 % (metodo Hagedorn-Jensen).

Calcemia: mmgr. 12 % (metodo Kramer).

Fosforemia: mmgr. 3,4 % (metodo Bell e Doisy).

Oscillografia (Apparecchio Segre): Indice oscillometrico costantemente maggiore, con curva più ampia, al braccio S. che al D. La pressione Mx. è maggiore e la media dinamica minore al braccio D., mentre la Pr. Mn. è pressocchè uguale nei due lati.

Capillaroscopia: Esame reso difficile dalla distrofia cutanea. Al letto ungueale del dito medio della mano Sin.: Fondo roseo pallido. Quadro capillaroscopico poco distinto: capillari in scarsa quantità, non visibile l'ansa nella sua totalità, ma soltanto nel suo tratto distale, che appare alquanto dilatato. Non visibili il plesso subpapillare nè la corrente sanguigna.

Metabolismo basale: aumentato del 12-20 %.

Elettrocardiografia: prevalenza ventricolare D. da blocco della branca S. (del tipo inabituale). Dopo sforzo: nessuna modificazione delle onde e della frequenza.

Prove farmacologiche (adrenalina, atropina, pilocarpina): anfotonia con note di simpatico-estesia.

Cutireazione alla tubercolina: positiva.

Biopsia della cute della regione sternale: atrofia imponente dello strato spinoso con riduzione degli zaffi interpapillari, e sclerosi d'alto grado del derma.

Esame radiologico del torace: parziale e scarsa velatura degli apici. Ombre ilari un po' ingrandite. Complesso primario spento a D. Alcune ombrette di aspetto produttivo nella parailare D. Cuore obliquo, con profilo ventricolare S. accentuato. Aorta normale.

Radiografie di alcune ossa ed articolazioni: normali gli avambracci e le spalle. Agli omeri, struttura trabecolare a maglie larghe, irregolari nelle due diafisi e tale da conferire un aspetto quasi tarlato. Lieve irregolarità dello spessore della corticale del margine interno dell'omero D.

Non alterazioni strutturali o morfologiche alle ossa lunghe degli arti inferiori.

Il Paz. è stato ricoverato nella nostra Clinica per un primo periodo di 20 giorni, durante i quali le sue condizioni sono rimaste strazionarie. Le fotografie che qui riproduco (v. figg. 1 e 2), danno una chiara idea della grande diffusione del processo sclerodermico in superficie ed anche esprimono efficacemente alcuni caratteri tipici del-

l'affezione, e soprattutto la « facies sclerodermica », con la caratteristica inespressività, e la pigmentazione in certi punti assai bruna e in altri bianco-giallastra. Si aggiunga a tale reperto ispettivo il rilievo palpatorio di una superficie tutta liscia e dura, coriacea, in certi punti addirittura lignea, e ci si potrà agevolmente convincere che giustificato è evocare, di fronte a siffatto malato — così come fecero i primi Autori — il ricordo delle mummie egiziane (1).

Dopo 20 giorni di degenza nella nostra Clinica, il Paz. venne trasferito nelle infermerie del R. Istituto di Patologia Speciale Chirurgica, ove il 6 novembre successivo il chiarissimo prof. A. Comolli procedette — in anestesia novocainica locale — a paratiroidectomia, con incisione a cravatta due dita trasverse superiormente al margine sup. del manubrio sternale. Data la sclerosi del tessuto sottocutaneo, che tutto omogeneizzava, vennero



FIG. 2.

incisi trasversalmente i muscoli sottojoidei. Scoperto così e sollevato il polo inferiore del lobo destro della tiroide, fu, inferiormente ad esso, aggredito ed asportato un corpicciuolo rosso-giallastro, della grandezza di un grano di mais, che un esame microscopico a fresco confermò essere di natura paratiroidea. Sutura in catgut del piano muscolare e sutura in seta della cute. Venne lasciato per 3 giorni un drenaggio capillare a contatto con la zona paratiroidea.

Già nelle ore immediatamente successive all'intervento, il Paz. denunziò un miglioramento, nel senso che più libere e meglio mobili sentiva le estremità degli arti, sia superiori che inferiori. Dopo 4-5 giorni questa maggiore facilità di movimenti era anche obbiettivamente apprezzabile: infatti l'inf. poteva incrociare le mani dietro la nuca, il che non era assolutamente possibile prima dell'intervento. Progressivamente, nei giorni successivi, fu rilevabile una maggiore ampiezza nei movimenti di lateralità e di estensione del capo, mentre le articolazioni radio-carpiche e tibio-tarsiche, prima fisse, riacquistarono una certa mobilità, per quanto in grado ancora limitato; ricomparvero anche i movimenti di flessione delle dita delle mani, specie a S., e dei piedi. Apprezzabili si resero pure una

(1) L'« *uomo-mummia* », che in principio di questo secolo contribuì a fare la fortuna della « Galleria dei fenomeni » del celebre Circo americano Barnum, rappresentava un esempio tipico di « sclerodermia generalizzata ».

diminuzione dell'ostacolo al sollevamento delle palpebre e all'apertura della bocca ed un accenno alla formazione delle rughe frontali. Il decorso post-operatorio fu buono e, quando l'inf. potè alzarsi, fu riscontrato anche un miglioramento nella deambulazione. Questi miglioramenti delle possibilità dinamiche del Paz., per quanto lievi, furono categorici e trovarono conferma e controllo nel confronto fra due riprese cinematografiche eseguite prima e dopo l'intervento.

Per quanto riguarda le condizioni della cute, non si resero invece apprezzabili che modificazioni assai scarse. Essa, dopo una quindicina di giorni, appariva un po' meno tesa e meno lucida in corrispondenza del viso e lievemente più elastica al dorso, ai lombi ed agli arti inferiori, mentre permaneva immodificata nelle altre sedi. Al termotatto le estremità distali degli arti erano un po' meno fredde. Anche subbiettivamente il miglioramento fu scarso e l'I. continuò a lamentare pressocchè immutato il senso di costrizione toracica, che talora — specie di notte — si tramutava in dolore, che non gli concedeva riposo.

I vari esami clinici e di laboratorio, ripetuti in questo periodo di tempo, non diedero risultati diversi da quelli precedenti. Meritano di essere notati una discesa della calcemia (Met. Kramer) sino a mmgr. 6,5 %, un normale Metabolismo basale (eccesso di 1,2 %), e nella curva oscillografica, rilevata agli arti superiori con apparecchio Segre, una progressiva tendenza all'eguagliarsi dei valori della Pressione Mx. e Mn., e più lentamente della Md. Invariato il reperto capillaroscopico. All'esame elettrocardiografico, nessuna variazione nella forma dei complessi. In D_1 si aveva comparsa precoce di complessi ventricolari simili a quelli a ritmo normale, seguiti da una pausa più lunga delle precedenti, ma non veramente compensatoria, e da una ripresa del ritmo normale. L'esame istologico della paratiroide asportata nell'intervento chirurgico, denunziò soltanto un'iperemia semplice.

Circa venti giorni dopo l'intervento, le condizioni del Paz. permanevano stazionarie e i lievi miglioramenti suddescritti non accennavano a progredire, sicchè lo stesso infermo si mostrava avvilito e depresso. Il 1° dicembre si stabilì improvvisamente una sintomatologia nuova. Non preceduto da altro malessere che una lieve diminuzione del *visus*, lamentata nei due-tre giorni precedenti, mentre l'infermo si alzava da letto, comparve improvvisamente un accesso di convulsioni tonico-cloniche generalizzate, durate oltre un minuto. Durante l'accesso fu apprezzabile una deviazione oculo-cefalica verso D., con spasmo del facciale di S., bava alla bocca, morsicatura della lingua; non incontinenza degli sfinteri. A distanza di un quarto d'ora, altro accesso identico al primo e di durata lievemente maggiore. Dopo tali accessi il Paz. divenne afasico, disorientato nel tempo e nello spazio. Rispondeva con suoni inarticolati o con parole spropositate alle domande rivoltegli; mentre mostrava di riconoscere le persone, era incapace di pronunziarne il nome. Incapace di scrivere e di leggere, facile alla commozione, il paz. divenne agitato, irritabile, in certe notti delirante. Successivamente si instaurarono disturbi degli sfinteri, con perdita di urine e di feci. Dopo circa 10 giorni si manifestarono fatti umidi alle basi polmonari e si rese apprezzabile un ulteriore ingrandimento dell'aia di ottusità cardiaca, con toni lontani, deboli, cupi ed irregolarità di ritmo, spesso con bradicardia. Il giorno 11 dicembre insorse temperatura febbrile (39°), senza che obbiettivamente fosse rilevabile alcun fatto nuovo. La febbre persistette irregolare per 5 giorni e cedette per lisi in 6ª giornata, dopo di che allo stato di estrema agitazione, per cui talora l'inf. aveva dovuto essere legato, si sostituì uno stato depressivo, con ottundimento del sensorio. In tali condizioni l'inf. rimase sino a quando, con la sintomatologia di uno scompenso cardiaco, il 23 dicembre venne a morte.

Durante quest'ultimo periodo di tempo, non fu obbiettivamente rilevabile alcuna modificazione nelle alterazioni trofiche della cute, ove si eccettui la comparsa di piccole piaghe al sacro, ai gomiti e ai polsi, queste ultime iniziate già subito dopo l'intervento e da porsi in rapporto con la costrizione esercitata dai lacci applicati per immobilizzare l'infermo sul tavolo operatorio ed aggravatesi successivamente per lo stesso motivo quando egli veniva immobilizzato nei momenti di massima agitazione. Persistettero, e si accentuarono sino all'*exitus*, le citate alterazioni del cuore e del polso e i rantoli alle basi polmonari. Mentre deboli, e negli ultimi giorni assenti, furono i riflessi superficiali, e specialmente gli addominali e i cremasterici, quelli tendinei si mostrarono sempre normali, seppure un po' vivaci; non segno dell'alluce, nè cloni, nè alcun altro segno patologico. Normale l'eccitabilità muscolare; non segni di Trousseau e di Chvosteck. Nei due giorni che precedettero il decesso si manifestò un lieve movimento subfebbrile, e — contemporaneamente ad esso — cianosi e leggeri edemi agli arti inferiori.

Altri esami clinici collaterali, eseguiti dopo l'instaurarsi della sintomatologia nervosa, riuscirono praticamente negativi. I valori della calcemia oscillarono fra mmgr. 9 e 10,8 %; l'esame del liquido cerebro-spinale denunziò soltanto una lieve linfocitosi (8 elementi per mmc.); tentativi di emoculture eseguiti nel periodo febbrile riuscirono negativi. Nelle urine, comparsa di albumina in tracce e di lieve ematuria microscopica negli ultimi giorni. Invariato il reperto ematologico. Azotemia: 0,32 ‰ (in urea). Negativo l'esame radiologico del cranio. Negativo l'esame del fondo oculare.

Il *controllo necroscopico* fu eseguito, 24 ore dopo la morte, nel R. Istituto di Anatomia Patologica. Stralcio dal verbale d'autopsia quanto può interessare:

« Non anomalie riconoscibili dello scheletro; muscolatura ipotrofica; pannicolo adiposo scarso. La cute del tronco e degli arti presenta una colorazione bruniccia intensa ed è lucida, spessa, rigida: in certi punti essa è depigmentata per piccole chiazze sparse un po' ovunque e in talune zone confluenti. La pigmentazione è scarsa agli avambracci e verso le mani; nella regione del gomito D. si osserva una zona ulcerata, sottominata, a fondo asciutto, comprendente l'epidermide e posta sul condilo laterale. Al sacro lievi desquamazioni dell'epidermide. Linfoghiandole superficiali impalpabili. Orifici naturali normali. Rigidità cadaverica presente. Nella estensone forzata degli arti si apprezza un impedimento indipendente dalla rigidità stessa e che appare dovuto a retrazione del tegumento e sclerosi dei tessuti sottostanti. In corrispondenza della regione sternale esiste un'area cicatriziale, che si irradia in forma stellata verso la clavicola sinistra (esito di biopsia).

Aperto l'addome: peritoneo liscio; nelle regioni declivi piccola quantità di liquido citrino; intestino con anse modicamente distese da gas; nulla al mesentere. Visceri in sito.

Aperto il torace: aia cardiaca ampia, nei cavi pleurici liquido limpido, citrino, in scarsa quantità. Polmoni liberi. Liquido pericardico in discreta quantità, limpido, trasparente. Il pericardio aderisce per numerose lacinie lasse alla faccia anteriore. Ove non esistono lacinie, l'epicardio è terso. Adipe sottoepicardico assai abbondante. Si nota una picchiettatura a tipo emorragico in prossimità della coronaria anteriore, verso la punta; ivi il miocardio è congesto, con epicardio sottile ed opacato, così da costituire nell'insieme una zona biancastra in corrispondenza dell'apice.

Aperto il ventricolo S., si rileva: cavità non amplificata; papillari ipertrofici; endocardio del setto, parietale, del pizzo aortico della mitrale e delle sigmoidi aortiche senza alterazioni apprezzabili. Nella *portio trabecularis* invece l'endocardio presenta una lieve opacità e le trabecole sono sottili e pallide. Le corde tendinee della mitrale sono leggermente ispessite, biancastre e rigide, senza però che sieno raggiunti i gradi di ispessimento, che caratterizzano la forma reumatica. Osservando la configurazione della cavità, si riconosce verso la punta — in corrispondenza della zona di opacità endocardica — uno svasamento della parete. Nel miocardio fanno riscontro in questo tratto aree pallide e mollicce intersecate da strie fibrose. Gli orifici di origine delle coronarie sono beanti, pervi, sclerotici. In corrispondenza della coronaria S. il sondaggio fa riconoscere un certo grado di rigidità parietale ed in un punto obliterazione. L'atrio D. è lievemente amplificato, ripieno di coaguli cadaverici, tolti i quali si disegnano nell'auricola pettinati lievemente ipertrofici. Esiste una leggera dilatazione anche del ventricolo di D., senza fatti notevoli all'esame delle cavità. I tagli miocardici pongono in evidenza un tessuto non perfettamente omogeneo, ma — specie alla punta e sul ventricolo S. — intersecato da strie sottili, pallide, translucide, molli ed untuose. Aorta a parete sottile; intima liscia, di tinta gialletta, uniforme.

I polmoni presentano pleure lievissimamente opacate. All'ilo ghiandole antracotiche; la mucosa dei bronchi è zigrinata e cosparsa di muco; il parenchima polmonare è atelettasico e congesto.

Milza da stasi, con capsula liscia ed opacata e parenchima color mattone, umido sulla superficie di taglio; follicoli inapprezzabili; trabecolatura discreta.

Reni bene decapsulabili, sodi; al taglio, variegati, con regolare disegno delle due sostanze. Bacinetto con mucosa bianca, liscia, tersa.

Fegato con glissoniana sottile, margini taglienti, superficie di taglio color noce moscata, untuosa. Vie biliari esterne integre. Cistefellea piccola, a parete sottile; bile acquosa; mucosa liscia. In prossimità dell'ilo epatico si rinvengono due linfoghiandole giallastre e molli, delle dimensioni di un fagiuolo. Tronchi portali a parete sottile e liscia. Cave e sovraepatiche senza alterazioni.

Surrenali di volume normale: a tinta giallastra uniforme la sinistra, mentre la destra presenta un polo cianotico, con rigidità e depressioni.

Pancreas di dimensioni normali, molliccio, con lobazioni ben distinte, di colore rosso.

Vescica contenente scarsa urina e con mucosa sana. Prostata non ipertrofica.

Testicoli di normale aspetto. Albuginea, vaginale, scroto senza alterazioni apprezzabili. Parenchima testicolare giallastro. Nulla di notevole all'esame del deferente. Indenne la verga.

Stomaco con lieve stato catarrale della mucosa, la quale presenta in certi punti aspetto mammellonato. Nulla all'esame dell'intestino.

Cervello: nulla di notevole alla calotta cranica; dura sottile; sulla volta: leptomeninge con aracnoide distesa da liquido opalino, di tinta bruniccia. La lamina aracnoidea non presenta ispessimento a placche, nè opacità diffusa. Meningee turgescenti. Seno longitudinale superiore con vari coaguli, a parete liscia. Leptomeninge degli emisferi succulenta per aumento di liquido opalescente negli spazi subaracnoidei. Le circonvoluzioni della volta hanno normale aspetto. La base cranica presenta seni durali normali. Ipofisi piccola e circondata da capsula fibrosa spessa. La base cerebrale non presenta gravi anomalie di struttura e di decorso dei grossi vasi. In corrispondenza della 2ª frontale S. esiste un'area tondeggiante, del diametro di 13 mm., in cui la sostanza propria della circonvoluzione verso il solco inferiore è più molle ed ha tinta giallastra: alla sua periferia non si osservano variegature determinate da alone congestizio e la leptomeninge non è ispessita. I tronchi piali del solco limitrofo non mostrano alterazioni apprezzabili, se si eccettui uno stato di congestione meningea. Il tessuto di confine non offre aumento di consistenza. Praticato un taglio in superficie, si constata che questa zona è formata da un tessuto giallastro, come di rammollimento, abbastanza ben delimitato sia in corrispondenza del pallio che di fronte alla sostanza bianca. Altre zone giallastre, a focolai dello stesso aspetto, si rinvengono in corrispondenza della regione parietale S. e della zona calcarina; anzi in quest'ultima sede esiste un focolaio, in cui prevale un'area rammollita e bianco-giallastra, che invade in profondità anche la sostanza bianca. I ventricoli laterali non appaiono modificati; l'ependima è regolare. I tagli seriali degli emisferi cerebrali, del bulbo, del ponte e del midollo allungato, nonchè le sezioni dei nuclei della base non rivelano alterazioni degne di rilievo ».

Ho ritenuto opportuno riferire molta parte del verbale d'autopsia, perchè meglio risulti come — eccezion fatta per le alterazioni riscontrate nell'encefalo — ben scarso sia stato il reperto anatomo-patologico a carico dei vari visceri ed apparati. Si può anzi dire che le sole alterazioni significative furono in questo caso riscontrate nell'apparato cardiaco. In più l'autopsia ci ha dato conferma dell'esistenza di focolai encefalitici corticali interessanti le circonvoluzioni frontali e parietali di S., tali da giustificare la terminale sintomatologia nervosa e i disturbi della parola.

Tuttavia questo caso mi ha offerto l'opportunità di un minuzioso esame isto-patologico, condotto sia su tutti gli apparati ed organi, sia sul sistema endocrino. Devo e serbo al collega prof. G. Zanetti — aiuto del R. Istituto di Anatomia Patologica di Padova — viva gratitudine per la guida preziosa offertami nel corso di tali indagini, di cui passo a riferire.

La cute (v. fig. 3), prelevata in corrispondenza di aree sclerodermiche del torace e preparata col metodo Pasini, in esame a piccolo ingrandimento dimostra: epidermide a decorso regolare sopra un derma ricco di elementi fibrillari compatti; le papille sono scarse e così pure i bulbi piliferi. Infiltrati si osservano intorno ai vasi e dalle ghiandole sudoripare. I vasi hanno lume assai ridotto, in certi punti obliterato, con ispessimento della parete. La muscolatura sottostante è evidente per fasci addossati gli uni agli altri e senza ispessimento del tessuto di sostegno. Si tratta di una muscolatura compatta, che nelle zone immediatamente adiacenti all'epidermide presenta numerosi fascetti decorrenti in vario senso. In maggiore profondità invece, fasci più regolari e paralleli nel loro decorso, qua e là interrotti da strie di elementi addensati di infiltrazione nel tessuto di sostegno.

Da questi esami microscopici risulta pertanto più che una dermite, un fenomeno di infiammazione limtata ai vasi della profondità, e la rigidità dei tessuto è più che altro rappresentata dallo stipamento dei fasci fibrillari, con scomparsa del cellulare adiposo.

Cervello (v. figg. 4 e 5). Il tessuto nervoso, in frustoli prelevati in corrispondenza della regione frontale, in parte incluso in paraffina ed in parte sezionato al congelatore, venne colorato con diversi metodi. Nelle sezioni colorate con ematossilina-eosina, a piccolo ingrandimento si osservano areole della corteccia, nelle quali il disegno del pallio è profondamente alterato e quasi del tutto scomparso. In sua vece si osserva una massa omogenea necrotica centrale con frustoli sparsi di sostanza cromatinica. Una distinzione di strati-



FIG. 3. — Cute.

grafia cellulare ganglionare in queste zone non è possibile. La meninge tenue soprastante è più spessa che di norma per vasi circondati da manicotti di elementi di infiltrazione. Tutt'intorno all'area necrotica si osservano, tanto nel pallio che nella sostanza bianca, vasi circondati da manicotti di infiltrazione parvicellulare.

In esami a forte ingrandimento di preparati colorati secondo il metodo di Benda, si osserva che i vasi della meninge sono turgidi con endotelio ipertrofico e nelle maglie aracnoidee compaiono numerosi piccoli monociti, prevalentemente inguainanti i vasi stessi. Anche in profondità i vasi che circondano l'area necrotica sono circondati da linfociti piccoli e medî. Leucociti polinucleari tanto nell'infiltrato leptomeningeo quanto intorno ai vasi proprî della sostanza nervosa, sono relativamente scarsi. L'area di necrosi è rappresentata da un tessuto amorfo, senza fibrina, senza lacune albuminose, senza cellule granulose. Solo più all'esterno si hanno cellule di glia ameboide e reticolare. Il reperto è confermato anche in preparati colorati secondo il metodo Cardillo per la nevroglia.

Il focolaio della zona calcarina presenta nelle sezioni colorate con gli stessi metodi

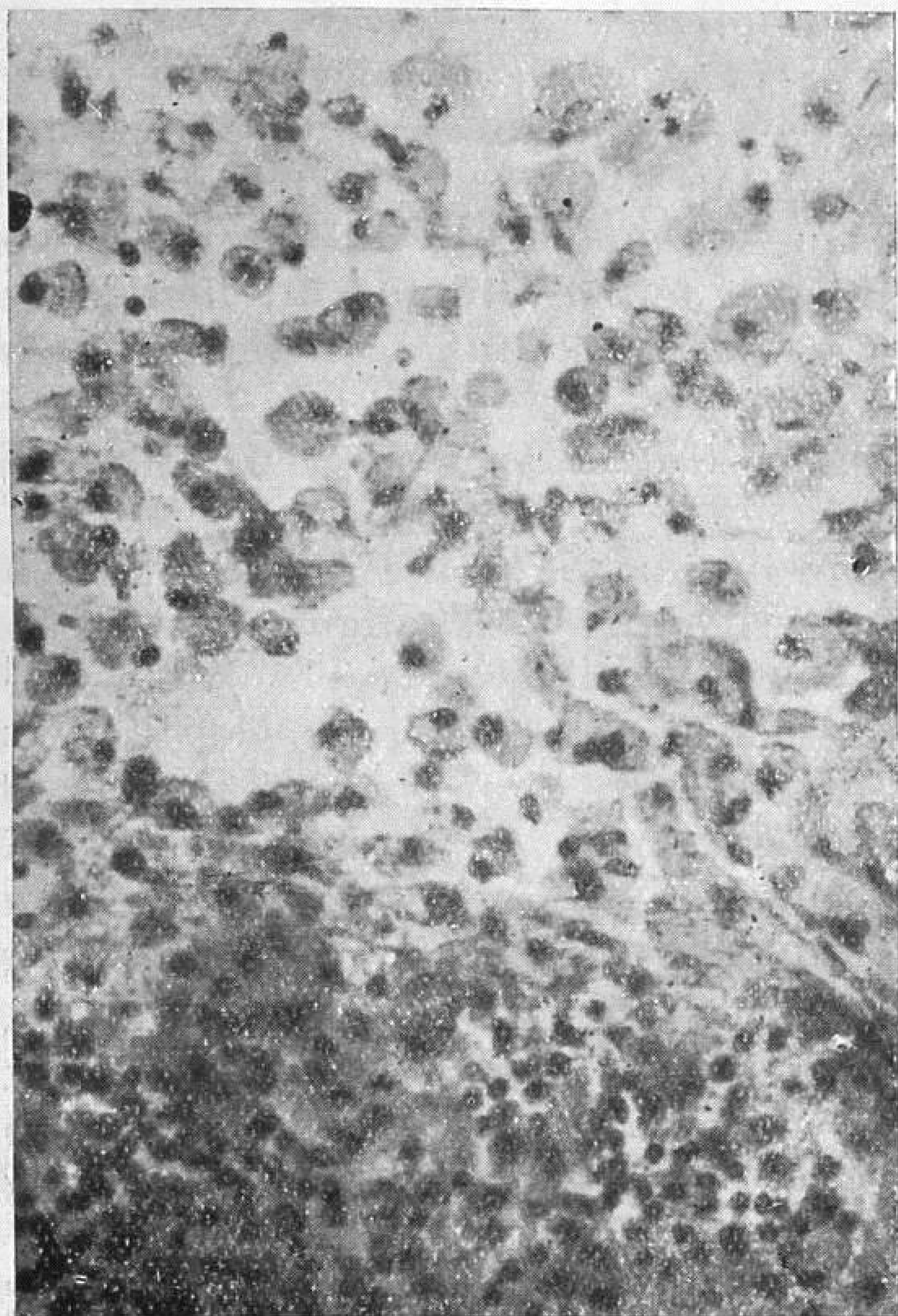


FIG. 4. — Focolaio di encefalite con rammollimento.

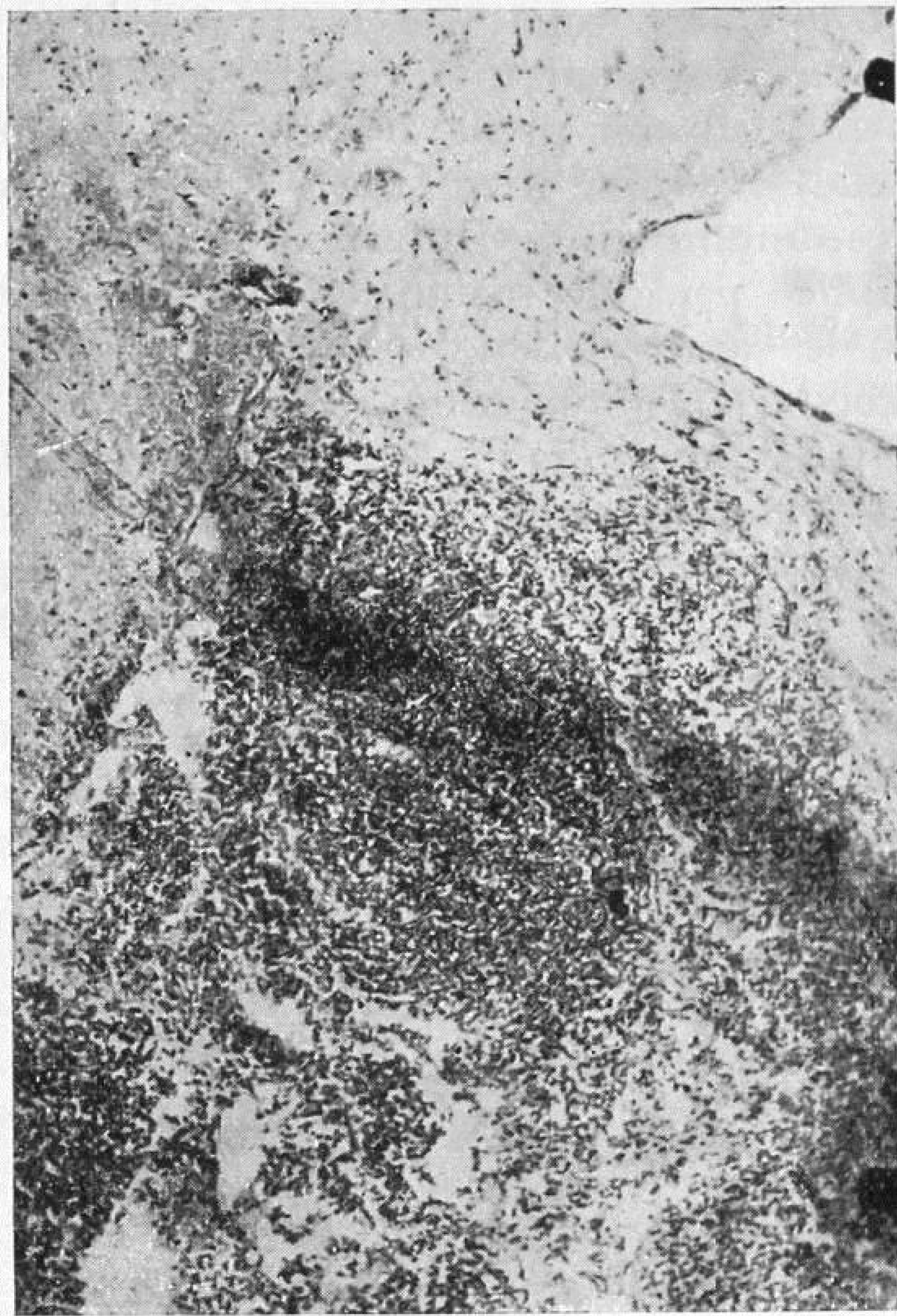


FIG. 5. — Focolaio infiltrativo meningeo.

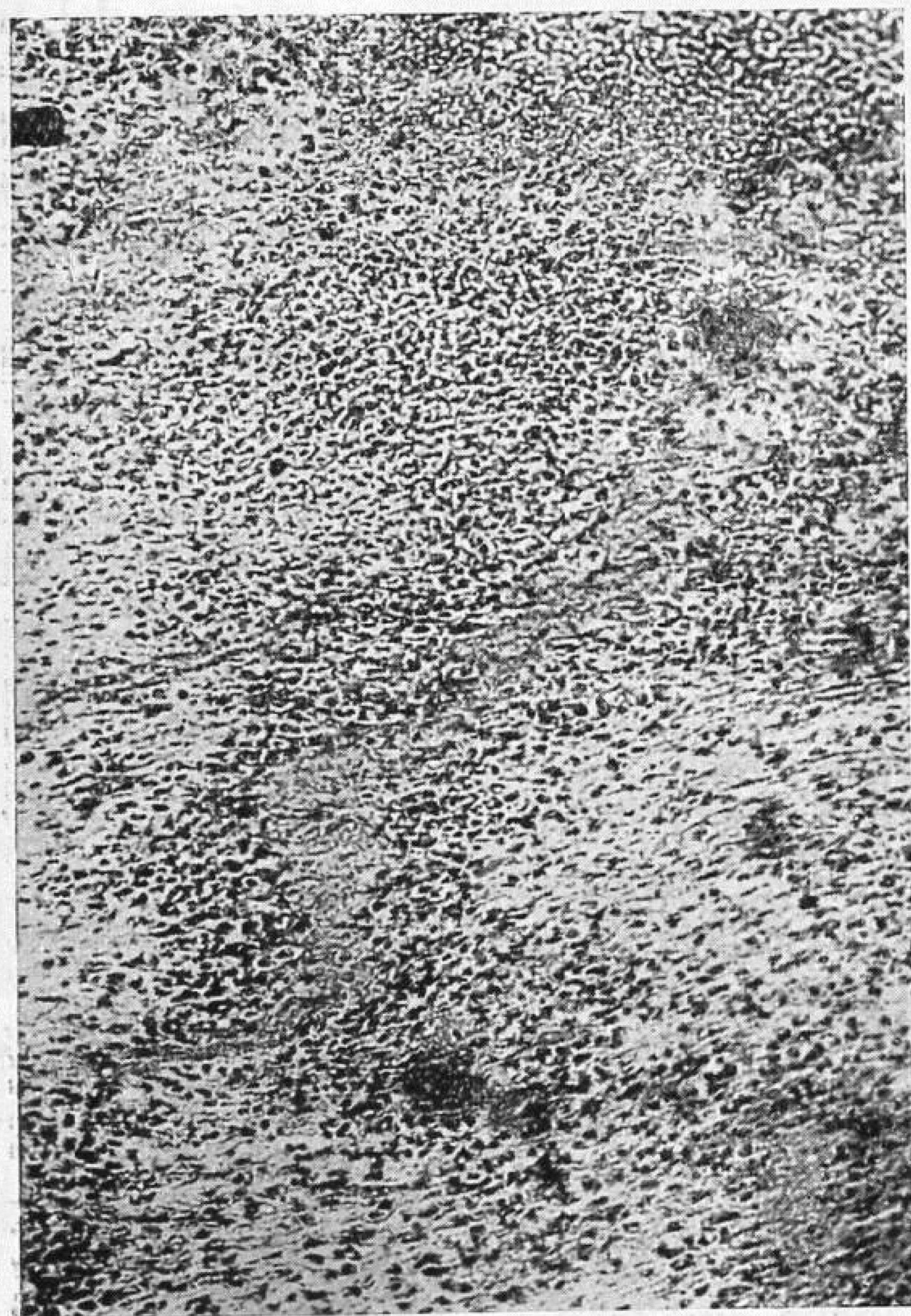


FIG. 6. — Infarto del cuore.

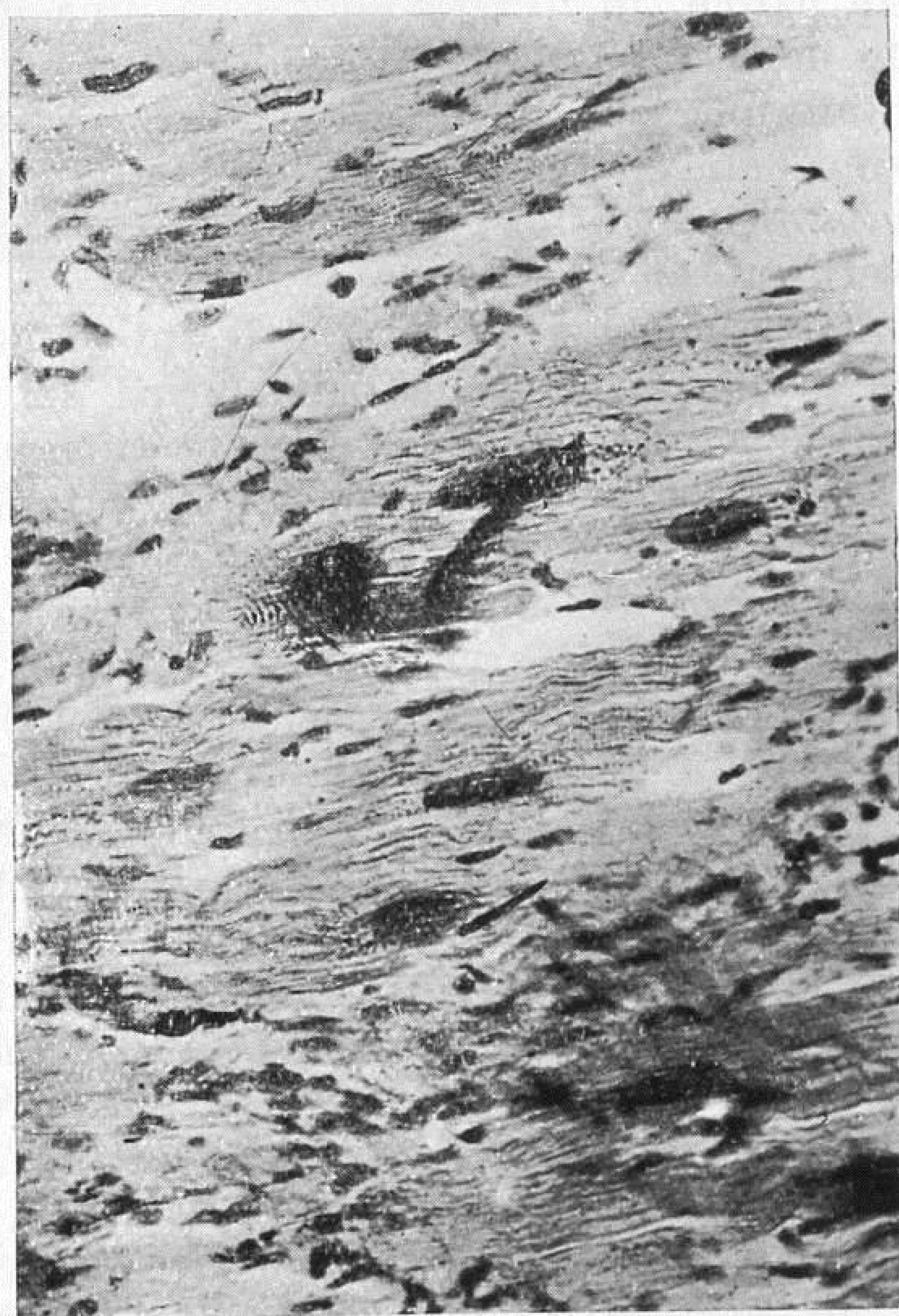


FIG. 7. — Reazione ipertrofica di compenso delle cellule muscolari ai margini dell'infarto del cuore.

un identico aspetto. Tanto nel pallio limitrofo quanto in profondità, nella sostanza bianca figurano aree costituite in prevalenza da cellule granulose.

Il carattere di un processo meningo-encefalitico a focolaio, in esami comparativi eseguiti in diversi preparati, si rende manifesto. Non si tratta però di semplici focolai di encefalite suppurativa, ma — specie per quello occipitale — di un'encefalite con fatti di rammollimento. Differisce il quadro della reazione da quello di un rammollimento semplice per due sostanziali ragioni, e cioè: 1) perchè i focolai più minuti non presentano le caratteristiche cellule granulose; 2) perchè vi si associa una reazione essudatizia leucocitaria leptomeningea.

Vasi del poligono del Willis. Irregolarità nel calibro e nello spessore della parete per focolai ateromatosi.

Radici spinali. Nulla di notevole da segnalare, salvo in qualche punto un lieve aumento del connettivo e nelle fibre nervose qualche cilindrasse rigonfio. Vasi sanguigni con pareti ispessite.

Cuore. Il tessuto miocardico, prelevato in corrispondenza della zona dell'apice nel V. S., in sezioni paraffinate e colorate con ematossilina-eosina, dimostra una grande prevalenza di fenomeni dello stravaso. Il tessuto miocardico appare ivi completamente infiltrato dall'emorragia. Nelle sezioni esaminate non si rinvengono grosse ramificazioni trombizzate o comunque obliterate. Lo stravaso (v. fig. 6) va serpeggiando fra le fibre, isolandone i fasci, confluendo a tratti in aree più o meno vaste di addensamento eritrocitico, delimitate alla periferia da tessuto miocardico in via di regressione. In alcuni tratti si osserva un'infiltrazione emorragica minuta perifascicolare, con disintegrazione della parte muscolare, che si rende uniforme, povera di nuclei; in altri tratti, alla periferia delle aree maggiori dello stravaso, il tessuto miocardico presenta elementi male colorabili ad aree scarsamente acidofile. I vasi degli interstizî sono tutti dilatati, a pareti sottili. I setti connettivi fortemente colorati, con elementi scarsamente distinguibili (data l'ipercromia), e in molti punti, anche vicini al focolaio emorragico d'infarto, il connettivo degli interstizî è amplificato e si osservano fasci muscolari che delimitano questi interstizî, nei quali l'ispessimento è soprattutto determinato dalla presenza di tessuto adiposo, che sembra irradiarsi dai vasi ivi decorrenti, ad isolare, infiltrandola e divaricandola, la parte muscolare. Le cellule miocardiche a contatto di questa zona vengono divaricate ed assumono aspetti irregolari e perdono la normale uniformità di dimensioni (v. fig. 7). Esiste, in altre parole, in questo miocardio, una distrofia derivata da metamorfosi adiposa del tessuto degli interstizî, particolarmente verso la punta, distrofia indubbiamente precedente all'infarto e che ha rappresentato una condizione predisponente ad esso. Circa il meccanismo patogenetico, stando ai rilievi fatti, è stato necessario prendere in esame il tessuto miocardico a distanza dall'infarto, nonchè la coronaria sinistra nel cui territorio esso si è verificato.

Per quanto si riferisce al tessuto miocardico lungi dall'infarto, è stata in esso rilevata una grande irregolarità nella forma dei nuclei cellulari miocardici, come nelle forme di *miodegeneratio senilis*, ma con la differenza che non esistono qui aree di ispessimento del tessuto interstiziale e non si può quindi per il reperto in tali zone concludere per una miocardite nel senso stretto della parola, bensì soltanto per una distrofia miocardica pura.

La coronaria sinistra, in frustoli prelevati a poca distanza dall'orifizio d'origine, dimostra in preparati paraffinati ed in sezioni colorate con ematossilina-eosina una netta irregolarità di spessore della parete (v. fig. 8). L'ispessimento è soprattutto rilevabile a carico della tunica media e si tradisce per un'area piuttosto omogenea, a tinta basofila, povera di elementi ed abbastanza ben delimitata, sia di fronte all'intima che di fronte all'avventizia. Già in esame a piccolo ingrandimento è facile riconoscere trattarsi di una mesoarterite. L'intima, con maggiori ingrandimenti, risulta in buona parte sfaldata; l'elastica è ancora abbastanza bene riconoscibile; nella media, lo strato più interno, verso la zona dell'ispessimento, comincia col mostrare elementi vacuolizzati, a nucleo piccolo, che distendono le maglie dei tessuti. Nella zona di massimo ispessimento la graduale scomparsa di questi elementi, la presenza di piccole lacune e — fra queste — un tessuto lamellare ispessito e povero di elementi, rappresentano l'intera reazione, in cui però non si individuano focolai calcarei ateromasici nè depositi di materiale sedimentario.

In un tratto della parete muscolare esiste anche un tronco vascolare, che rappresenta un probabile ramificazione del tronco principale descritto, con parete solo di poco ispessita. L'avventizia decorre con fasci regolari tutt'intorno al grosso tronco vascolare e si continua in un connettivo adiposo, discretamente ricco di vasi capillari ectasici e di

rami nervosi. In questo connettivo adiposo si osservano aree ricche di infiltrati perivascolari, linfocitari, zone a tinta basofila, come per un aumento di sedimentazione calcarea e come per infiltrazione infiammatoria dell'adipe. Fra i tronchi nervosi se ne osservano alcuni con elementi vacuolizzati nel centro ed in distrofia iniziale. Si osservano anche formazioni ganglionari innicchiate nell'adipe.

Polmone (regione dell'ilo). Cartilagini bronchiali, in parte in metamorfosi calcarea. Intorno ad un grosso bronco è riconoscibile una grossa ghiandola mucipara L'arteria polmonare non è ispessita. Il parenchima è qua e là sclerotico, con atelettasie, antracosi e alveoli irregolari. Focolaietti infiammatori subacuti del parenchima, fra tessuto di sclerosi.

Fegato: disegno degli acini bene riconoscibile. Solo qua e là una leggera ipertrofia del connettivo a tipo fibroso, limitato agli spazî di Kiernan.

Milza: capsula leggermente ispessita. Trabecole irregolari. Follicoli riconoscibili, di dimensioni varie, a confini indistinti, con arteriole a lume beante. Cordoni pulpari con seni ridotti nel calibro, ripieni di sangue, ma senza una iperplasia stromale.

Rene: capsula ispessita. Nel parenchima corticale aree di glomerulite obliterativa (ialinosi) e periglomerulite infiltrativa. Nei tubuli contorti, a tratti riduzione del numero dei nuclei. Qualche infiltrato perivascolare.

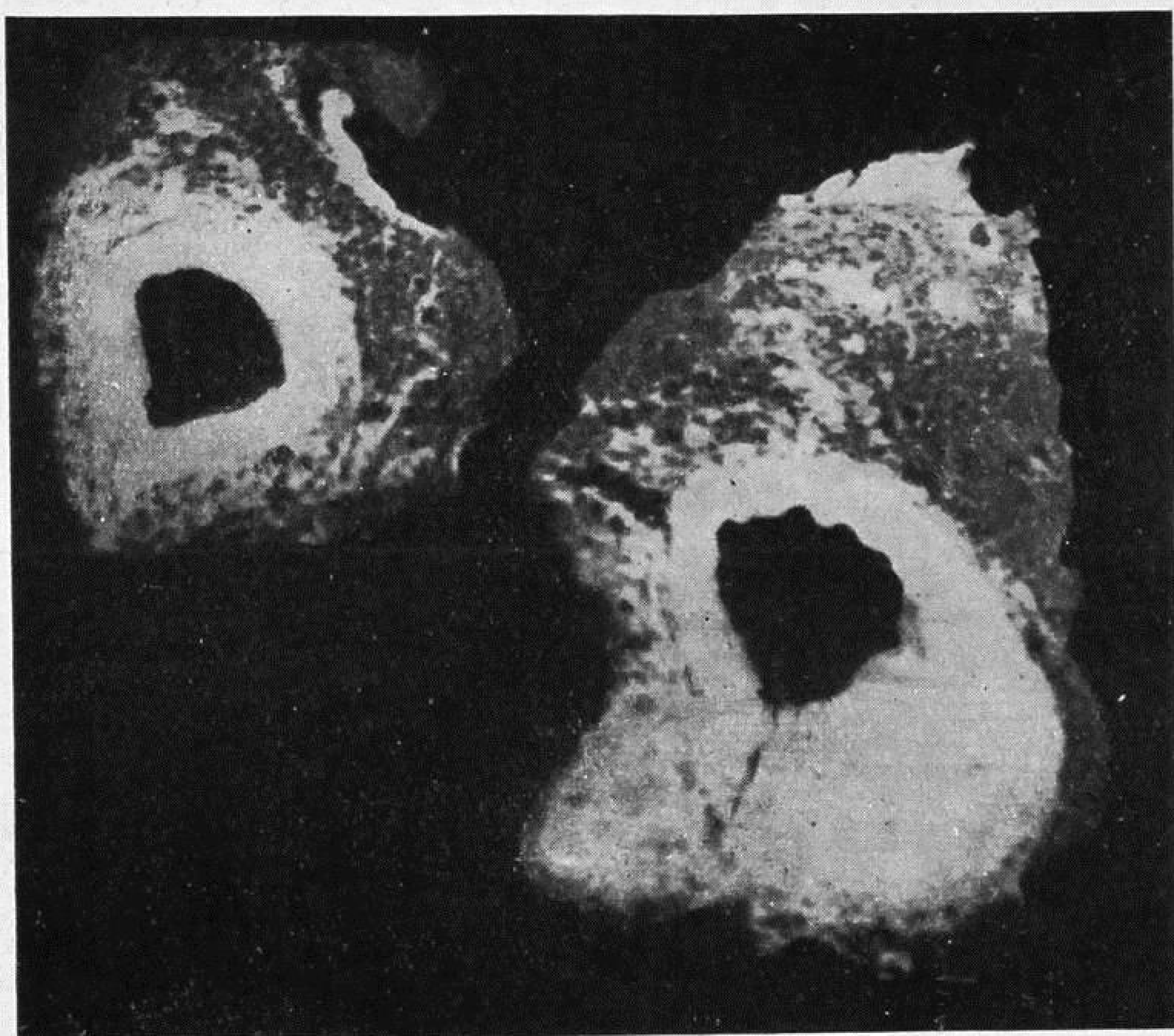


Fig. 8 — Obliterazione parziale della coronaria sinistra. (Diapositiva).

Ipofisi: in preparati paraffinati e colorati con ematossilina-eosina, la porzione ghiandolare mostra bene evidenti gli acini. Nella zona intermedia di Peremescu si osservano numerosi vasi a pareti sottili e calibro ampio. Il lobo nervoso, in esame a piccolo ingrandimento, non mostra modificazioni degne di particolare rilievo. A medio e a forte ingrandimento, il lobo ghiandolare presenta capsula regolare, acini bene riconoscibili, reticolo vascolare interacinoso a maglie regolari con lumi ectasici e pareti sottili. Le cellule proprie degli acini, in preparati colorati secondo il metodo Cagnetto, sono bene distinguibili, nel senso che nei singoli acini, accanto a cellule fondamentali cromofobe, sono riconoscibili anche cellule cromofile. Queste costituiscono, in alcuni acini, la parte predominante; in altri acini invece figurano in numero scarso. Nella sostanza intermedia esiste una linea abbastanza netta di demarcazione verso il lobo nervoso, data da fasci esili di tessuto connettivo, entro i quali si osservano numerosi vasi a pareti sottili e lume ampio. Tali vasi si irradiano anche — conservando la loro dilatazione e sottigliezza di pareti — nell'interno del lobo nervoso. La nevroglia di questo non presenta addensamenti particolari, non elementi iperplastici, non festoni gliari. Si ha in sostanza l'aspetto di un lobo nervoso normale.

Epifisi: nessuna anomalia.

Tiroide: nei preparati fissati in formolo, inclusi in paraffina e colorati con ematossilina-eosina, a piccolo ingrandimento si riconosce da punto a punto una grande irregolarità degli

acini ghiandolari. Gli otricoli tiroidei, che in questi preparati contengono colloide, sono sparsi in modo irregolare e in complesso sono abbastanza rari nei diversi campi esaminati. Prevalgono ovunque acini piccoli e come collabiti, pressocchè sprovvisti di colloide,

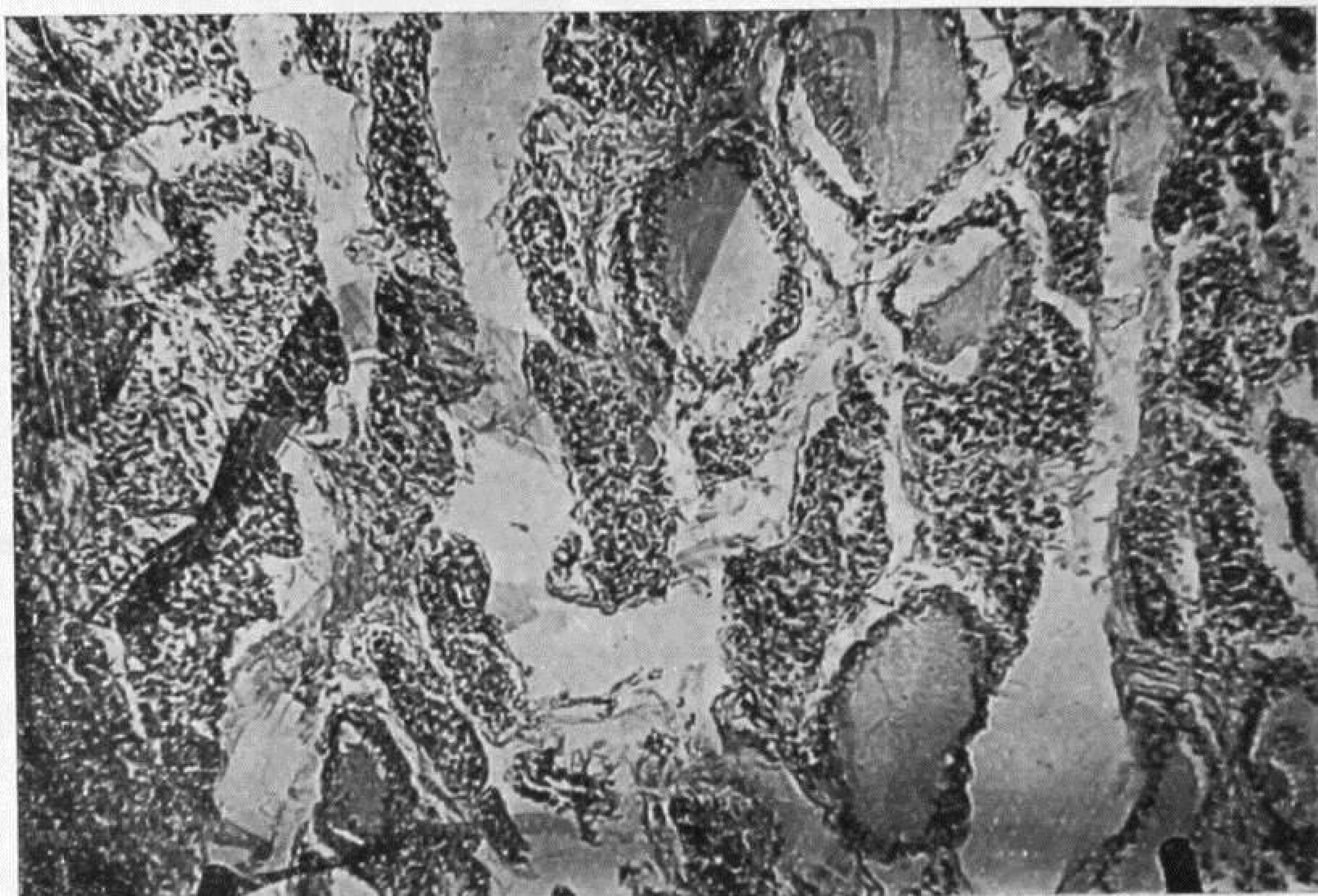


Fig. 9. — Tiroide.

ricchi di elementi cellulari, distribuiti irregolarmente, così da non riprodurre nemmeno il tipico aspetto delle cavità otricolari. Il connettivo di sostegno è aumentato, ricco di fibre e povero di nuclei. Anche i vasi nel tessuto degli interstizi compaiono in numero scarso.

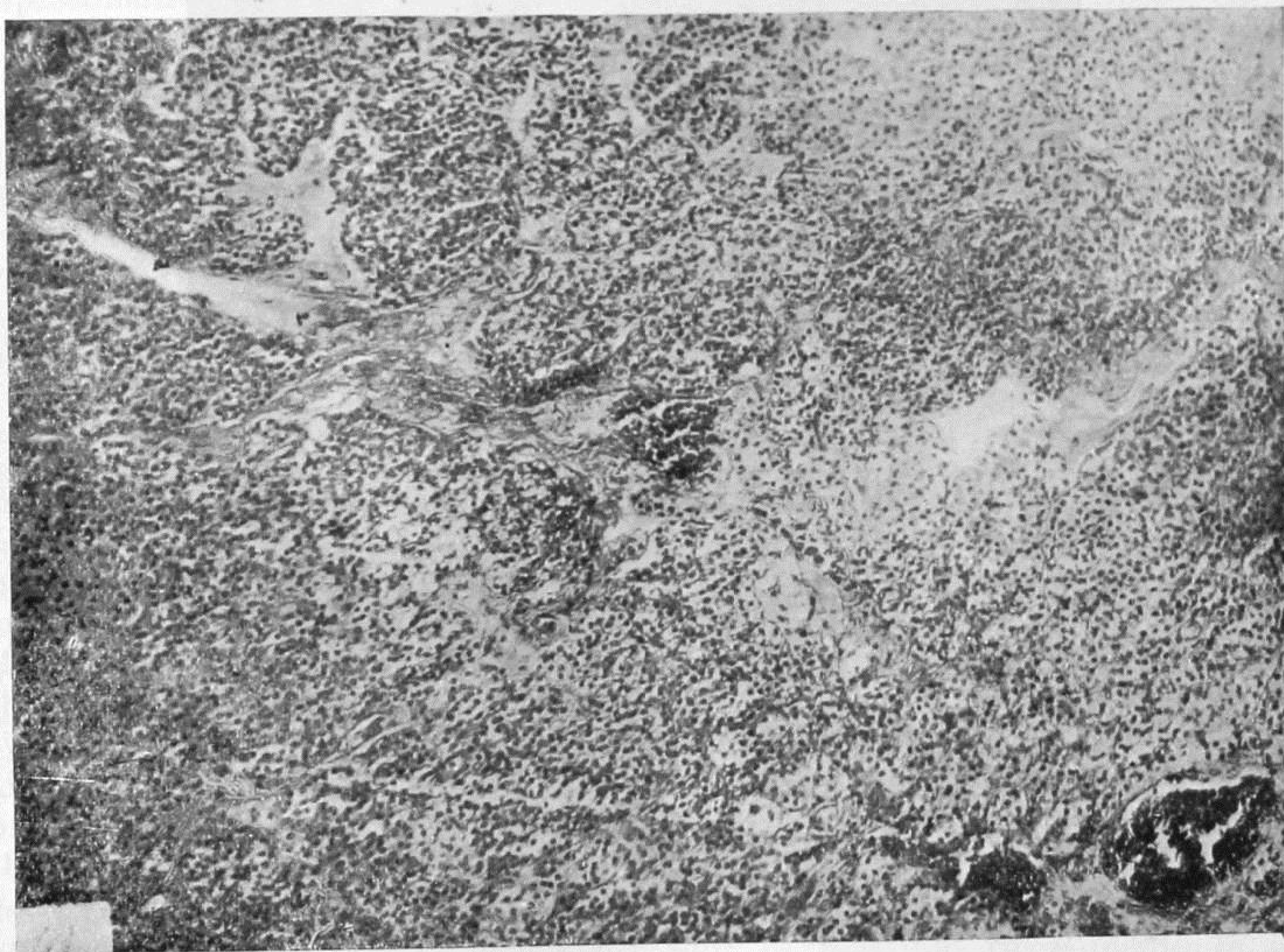


Fig. 10. — Paratiroide.

Vi sono tratti nei quali tra acino ed acino epiteliale compare un tessuto ricco di elementi, ma anche in esso i vasi sono scarsi.

Con esami a forte ingrandimento di preparati colorati con ematossilina-eosina gli otricoli ghiandolari di maggiori dimensioni mostrano colloide omogenea, scarsamente acidofila, finemente granulosa. L'epitelio di rivestimento è monostratificato e piatto. Negli

acini di minori dimensioni compaiono in grembo alla scarsissima sostanza colloide numerosi vacuoli, l'epitelio mostra elementi piccoli, ma addossati irregolarmente in più strati sporgenti nel lume dell'acino ed ivi figurano anche nella parete numerosi capillari a lume pervio (v. fig. 9).

La *paratiroide* (v. fig. 10) nel pezzo prelevato durante l'intervento, mostra un tessuto regolare di cordoni cellulari intersecati da una minuscola rete vascolare. Nel tessuto di sostegno di osservano qua e là vasi dilatati e ripieni di eritrociti stipati.

In esame a forte ingrandimento (v. fig. 11), la porzione parenchimale è costituita da cellule poligonali scarsamente colorate dall'eosina, con nucleo piccolo, bene tingibile, con reticolo cromatinico evidente, che possono essere considerate quali cellule principali del parenchima.

In queste colorazioni all'eosina non si palesano ad evidenza cellule ossifile. In alcuni elementi si osservano vacuoli grassosi sparsi o anche confluenti.

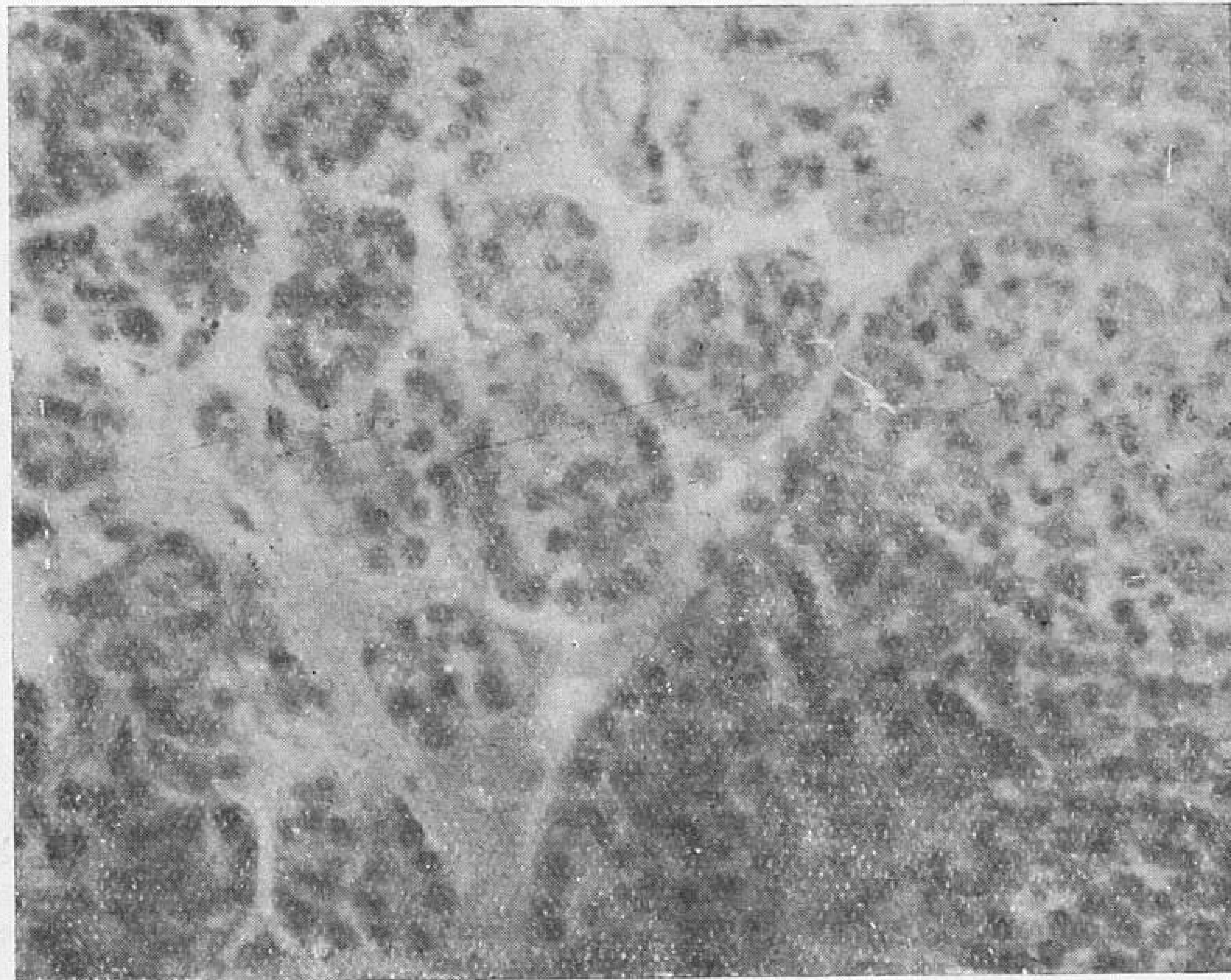


Fig. 11. — Paratiroide.

Nei preparati paraffinati i vacuoli grassosi si presentano sotto forma di cavità, dovute ad estrazione di materiale. Non si apprezza colloide nei tratti esaminati e nemmeno vescicole omologabili per presenza di tessuto colloideo a follicoli tiroidei.

Timo: il materiale prelevato in sede timica, cioè nel mediastino anteriore-superiore, fissato in formolo ed incluso in paraffina, nelle varie sezioni pratiche e colorate coi comuni metodi, presenta da considerare tessuto connettivo adiposo, senza evidenti follicoli, senza lobazioni nè tessuto adenoide, che ricordi la ghiandola timica. Per ciò si può presumere — data anche l'età del soggetto da cui il materiale proviene — che la ghiandola sia caduta in atrofia.

Surrene: capsula ispessita. Corteccia irregolare. Midollare a tratti assai abbondante. Le modificazioni più interessanti si hanno nella midollare.

Nella corticale risultano aspetti singolari dei glomeruli, circoscritti dal fascicolare e dal reticolare, a volte indistinto. La midollare ha vasi centrali ampi e un tessuto irregolare, a volte con aspetti lobati e con elementi assai più tingibili di tutto il restante tessuto. Una zona vascolosa la delimita dal margine interno della corticale. In alcuni preparati si osservano nella midollare minuscole aree di stravaso e di regressione.

Pancreas: lobulazioni distinte. Setti sottili. Acini piccoli. Reticolo periacinoso abbondante. Isole di Langherans abbondanti, alcune gigantesche, per quanto indistinte.

Testicolo: vi è un aumento del tessuto di sostegno. La porzione germinale è bene evidente. Cellule interstiziali riconoscibili ed abbondanti.

In esame a forte ingrandimento, il disegno dei tubuli appare ovunque bene manifesto; in essi abbondano gli spermatogoni e gli spermatociti di 1° e 2° ordine. Solo a tratti in alcuni canalicoli si disegnano anche gli spermatidi, ma la cellulazione appare nei diversi preparati assai irregolare e, mentre in alcuni canalicoli abbondano le figure di matura-

zione completa, in altri la cellulazione sembra arrestarsi agli spermatidi o agli spermatociti. Intorno ad ogni canalicolo la lamina basale connettiva è in genere assai spessa; a tratti tra tubolo e tubolo — in prossimità dei vasi — compaiono in grande numero cellule interstiziali. Di fronte alla norma, esiste anche una grande ricchezza di vasi negli interstizî e le pareti di questi risultano ispessite, il lume ridotto, ma pervio. In altri tratti, l'ispessimento del tessuto di sostegno è rappresentato da un connettivo piuttosto lasso, ad elementi stellati, in un reticolo a tipo lamellare e contenente grosse cellule adipose. In preparati colorati col metodo di Pappenheim, fra il tessuto di sostegno non si rinvengono cellule plasmatiche.

Epididimo: senza anomalie.

Le *vescicole spermatiche* presentano cavità amplificate, ma disegno regolare dell'epitelio. Nei setti non si vedono fenomeni reattivi.

La *mammella* presenta scarsità dell'adipe, tuboli ghiandolari radi, ma bene riconoscibili, ed in un tratto un accumulo di tubuli assai ipertrofici e quasi a tipo di adenoma

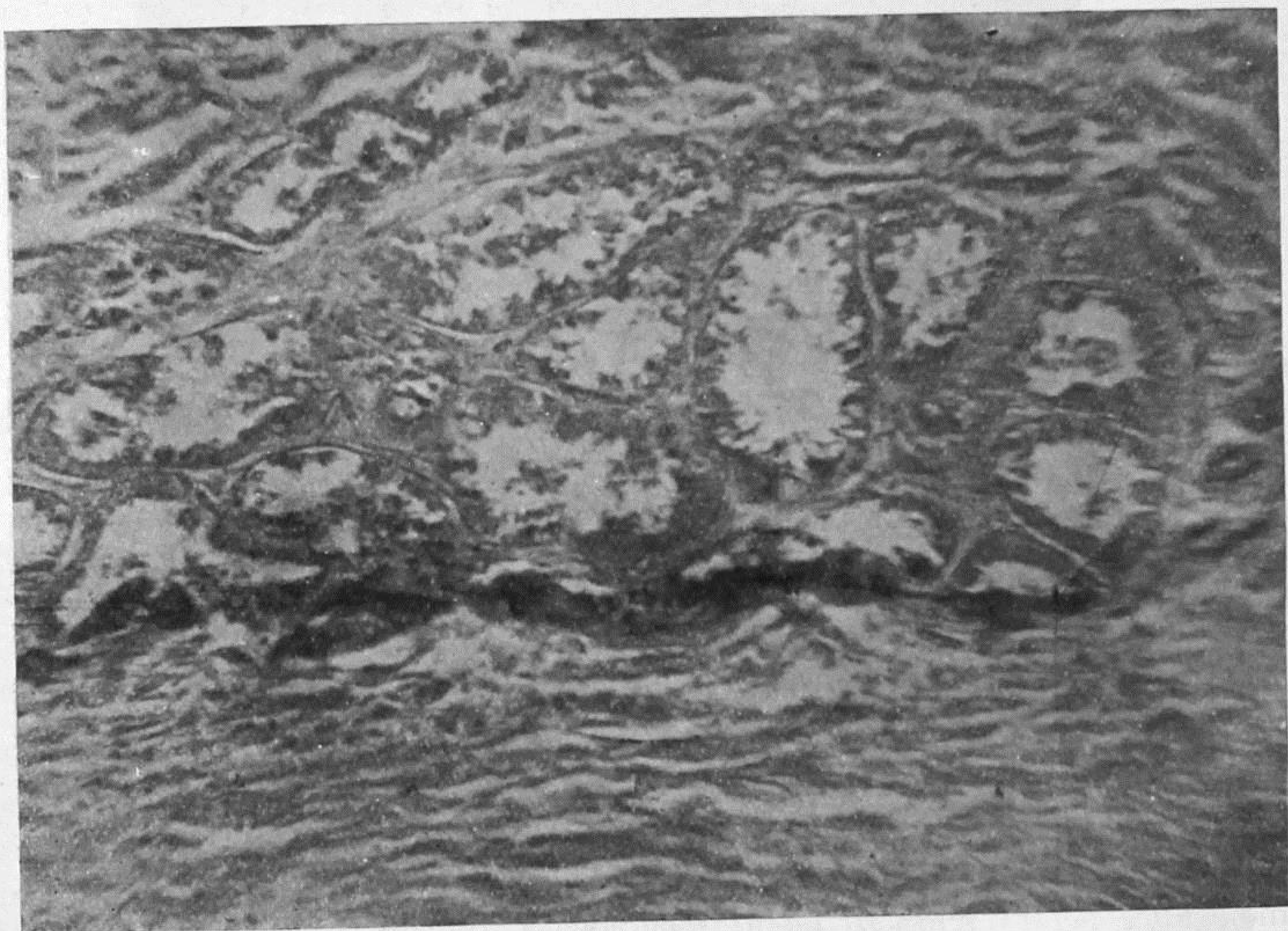


Fig. 12. — Mammella.

secernente circoscritto (v. fig. 12). In profondità gli accumuli adiposi sono assai scarsi e la massa principale della ghiandola è costituita da connettivo fibrillare compatto, povero di nuclei.

Il *midollo osseo* costale, esaminato in sezioni al congelatore colorate con ematossilina-eosina, si presenta ricco di elementi; abbondano anche cellule adipose. Le trabecole ossee, l'osso della diafisi — in esame a piccolo ingrandimento — presentano regolare disposizione di lamelle. Il periostio non presenta modificazioni apprezzabili. Non alterazioni degne di rilievo a carico dei tessuti esterni. In esame a forte ingrandimento il midollo osseo, oltre le cellule numerose di grasso che abbondano in tutti i campi e sono disposte regolarmente, presenta un reticolo con elementi numerosi e bene riconoscibili.

Figure di megacariociti non sono riconoscibili in alcun punto. I vasi hanno pareti sottili e calibro non amplificato.

Mi sono alquanto diffuso nel riferire intorno al controllo anatomico di questo caso, a costo di eccedere in un'arida descrizione, perchè — a parte il valore positivo posseduto dai fatti anatomici, di fronte a quello relativo delle osservazioni cliniche — ritengo che solo arricchendo la letteratura di contri-

buti completi si possa facilitare quello che prima o poi sarà il definitivo chiarimento del problema etio-patogenetico della sclerodermia.

L'importanza assegnata in questa affezione all'apparato endocrino giustifica anche la minuziosa ricerca isto-patologica. In questo caso, poi, il decorso clinico e certe singolarità della sintomatologia terminale suggerivano ipotesi e suscitavano dubbi, che senza un esame accurato dei varî visceri sino ad un intimo controllo istologico non avrebbero potuto trovare un fondato chiarimento. Infatti l'apparato cardiovascolare dimostrava alterazioni funzionali, che — pur non essendo descritte nella letteratura fra l'abituale corteo di lesioni riscontrabili nella sclerodermia — si presentavano in questo caso di tale entità, da non potere essere trascurate. Considerazioni analoghe possono farsi per le lesioni nervose a localizzazione cerebrale. Ricordo infine che in questo caso alcune lesioni sono state riscontrate anche a carico dei reni.

Allo scopo di mettere nel loro giusto rapporto i diversi reperti anatomopatologici e di inquadrarli possibilmente nel complesso della forma morbosa principale, e cioè della sclerodermia, è a mio avviso necessario risolvere due problemi preliminari: stabilire l'età delle singole lesioni e in secondo luogo la loro interdipendenza. Solo dopo una disamina siffatta, potremo forse entrare in possesso di elementi che ci consentano di affrontare il problema patogenetico di certe lesioni riscontrate nel caso qui illustrato.

Nei riguardi dell'età delle lesioni, appare indubbio che la fenomenologia nervosa insorse solo tardivamente e successivamente all'intervento operatorio.

Lo studio morfologico delle lesioni nervose ha posto in luce l'esistenza di una meningo-encefalite, cioè di un processo infettivo, a proposito del quale — per quanto non si sia potuto praticare un'adeguata ricerca batteriologica — non esiste possibilità di confusione con lesioni sistematiche dell'apparato nervoso, dipendenti da turbe endocrine o comunque da disfunzioni generali connesse al quadro sclerodermico. In appoggio a queste vedute stanno anche certi dati della letteratura, secondo i quali la fenomenologia nervosa che si può istituire nel corso della sclerodermia è di tutt'altro tipo e se mai riferibile a lesioni del sistema neuro-vegetativo.

Non altrettanto può dirsi invece per le lesioni riscontrate a carico del sistema vascolare e che possono essere distinte in due diversi tipi: pregresse le une e terminali le altre. Fra le prime è da considerarsi l'alterazione endoarteritica delle coronarie. Esisteva infatti nella coronaria S. una forma obliterativa, che indubbiamente ha esercitato un'azione distrofica sulla muscolatura cardiaca. Si trattava — come si è visto — di una reazione della parete, a tipo degenerativo-iperplastico, localizzata all'origine del grosso tronco. Tale lesione non presentava caratteri di acuzie, in quanto non erano riscontrabili focolai recenti di infiltrazione intorno al grosso tronco vascolare, ma un'iperplasia avventiziale, a tipo sclerotico, dalla quale presumibilmente dipendevano la distrofia della parete e, in relazione con questa, i fenomeni degenerativi e di riparazione che hanno culminato nell'ispessimento parziale e nella graduale obliterazione. Di fronte a siffatto reperto è più che giusto chiedersi se si tratti di una forma di tipo specifico luetico oppure di una semplice forma arteriosclerotica. Che la reazione descritta siasi verificata sopra un terreno infiammatorio mi sembra provarlo l'esistenza di reazioni angioitiche in prossimità del connettivo sottoepicardico, nel quale sono stati descritti accumuli di linfociti perivasali ed accenni ad ipertrofia dell'endotelio

dei capillari. Ma l'accertamento di una reazione infiammatoria di questo tipo, seppur fortemente suggestivo per l'ipotesi di una etiologia luetica, non è tuttavia sufficiente allo stato attuale delle nostre conoscenze per escludere tranquillamente l'origine arteriosclerotica. Non mi fu possibile naturalmente in questo lavoro dedicarmi in maniera particolare alla questione etiologica di tali lesioni vascolari; comunque, non è inutile ricordare che sono stati descritti da Jakob casi di arteriosclerosi sifilidogena, nei quali la ricerca etiologica è oltremodo difficile e l'assai variabile reperto obbiettivo viene spesso confuso con l'arteriosclerosi essenziale. Lasciando pertanto impregiudicata la questione dell'etiologia, da quanto ho esposto risulta per lo meno che le riscontrate lesioni vascolari esprimevano indubbiamente un'affezione pregressa, da considerarsi antecedente o tutt'al più contemporanea al quadro sclerodermico; non si trattava insomma di lesioni terminali. Esse stavano alla base di una distrofia miocardica, espressa da una irregolarità di forma, di volume e di aspetto in genere delle cellule muscolari cardiache. L'infarto riscontrato era di tipo emorragico e non può considerarsi legato ad una forma obliterativa totale e lenta dei tronchi della coronaria S., ma piuttosto ad un fenomeno acuto, recente. Il carattere dell'acuzie dell'infarto mi sembra poi dimostrato in maniera inoppugnabile dai fenomeni di emocateresi, che non si dimostrarono molto avanzati. Anche l'assenza di un reperto elettrocardiografico d'infarto, sintanto che tale esame potè nell'infermo essere compiuto, fa pensare che questa lesione si sia realizzata soltanto negli ultimi giorni di vita. E per poter mettere in relazione questa lesione con fenomeni infettivi è utile richiamarsi a quanto è stato rilevato nella zona dell'infarto stesso. Fra gli ammassi degli elementi stravasati e commisti agli eritrociti si sono trovati anche numerosi leucociti. Esclusa la natura lenta dell'infarto, non presentando questo caratteri malacici ed ischemici, riconosciuto il meccanismo acuto dello stravaso, lo sfondo infiammatorio di questo tipo di lesione resta più che altro sostenuto dal dato essudatizio-leucocitario. Il terreno per l'infarto era qui preparato dalla distrofia muscolare su base endoarteritica. Rimanendo necessariamente nel campo ipotetico, mi sembra che l'ipotesi più giustificata sia che l'infarto abbia tratto origine da un'embolia infettiva, tanto più che essa trova conforto non soltanto nei rilievi di carattere anatomico, ma anche nei dati anamnestici e clinici.

Nel rene è stata — come abbiamo visto — riscontrata una jalinosi glomerulare ed in genere fu osservata una tendenza all'obliterazione di alcuni glomeruli e la presenza di infiltrati perivascolari. Si trattava di alterazioni sporadiche, che impartivano ai visceri un quadro larvato di nefrite a focolaio, che non è bene classificabile. I piccoli infiltrati perivascolari possono considerarsi quali focolai di nefrite embolico-settica, ma essi non avevano i caratteri evolutivi di questo tipo di nefrite ed apparivano piuttosto come focolai spenti di una *poussé* infettiva pregressa. Invece nel processo obliterativo glomerulare, il carattere iperplastico vascolare tradiva una reazione alquanto diversa, che non cessa a volte se non con una ialinosi da distrofia capillare. Appare azzardata ogni conclusione anche sulla natura della glomerulite segnalata, in quanto la forma non è inquadrabile fra le arteriosclerosi renali tipiche, mancando ogni reazione dei grossi tronchi della corteccia. Non si può peraltro escludere che con una ricerca topografica più minuziosa non si potessero rinvenire lesioni più significative, sulle quali ricostruire la patoge-

nesi delle alterazioni renali. Nel quadro totale di funzionalità del rene esse erano però insignificanti e tali da non dare alcun segno clinico conclamato di disfunzione o patimento. Circa l'età di queste lesioni, è presumibile che anch'esse sieno comparse successivamente alla forma sclerodermica e che sieno espressione di uno stato infettivo.

Certe lesioni riscontrate nel cuore e quelle osservate nel cervello e nel rene — in base a quanto sinora ho rilevato — non sembra che possano dunque essere messe in stretta relazione con la sindrome sclerodermica. In altre parole, i focolai encefalitici, quelli renali infiltrativi e l'infarto miocardico possono essere considerati come fatti terminali; invece la coronarite, malgrado l'incertezza sulla sua etiologia, può rappresentare un elemento significativo in un giudizio globale sulle alterazioni connesse con la sclerodermia e sulle quali mi riservo di intrattenermi in seguito.

Passando ora a considerare le alterazioni del sistema endocrino, in questo caso gli esami istologici praticati hanno posto in evidenza alterazioni del sistema tiro-paratiroideo e surrenale. Nulla di caratteristico o significativo si è potuto infatti segnalare a carico delle altre ghiandole endocrine. Nella surrenale furono riscontrate reazioni ipertrofiche della corticale ed ispessimento della midollare, che peraltro non arrivavano a realizzare un quadro patologico tipico; nella paratiroide non si osservarono tipiche lesioni morfologiche, ma soltanto un'iperemia, che può logicamente essere messa anche soltanto in conto della vasodilatazione indotta dall'anestesia locale, essendo stata studiata la paratiroide prelevata nel corso dell'intervento operatorio; nella tiroide si sono invece resi manifesti veri e propri segni di una distrofia anatomica e funzionale.

Affermare che l'ipertrofia della zona glomerulosa nella corteccia surrenale rappresenti un dato significativo di lesione patognomonica della sclerodermia, stando almeno ai rilievi esposti da tutti i trattatisti anatomo-patologi della surrene, sarebbe arbitrario, e altrettanto può dirsi a proposito dell'iperplasia della midollare. Si tratta di reazioni patologiche, che si possono osservare anche in forme morbose non sclerodermiche e che possono trovare a maggiore diritto giustificazione laddove è disturbato comunque l'equilibrio endocrino, senza per questo assumere particolare significato etio-patogenetico. Vedremo poi in seguito quali furono i rilievi di altri AA. e la parte che alle ghiandole surrenali sembra spettare nella patogenesi della sclerodermia.

Come è risaputo, da molti AA. si tende ad attribuire ad una disfunzione paratiroidea in eccesso l'intima essenza di questa affezione. Nel nostro caso, come si è visto, non furono osservate a carico della paratiroide esaminata alterazioni strutturali degne di rilievo, ma non si può negare che un'iperplasia di tessuto paratiroideo possa essere esistita, soprattutto se ci si vale di un criterio *ex juvantibus* nel giudicare di tale ipotesi, in quanto effettivamente — sebbene limitato — un miglioramento clinico fu riscontrabile dopo ablazione parziale di tessuto paratiroideo. Ma nel caso nostro la lesione anatomopatologica che sembrava dominare sul complesso delle alterazioni endocrine era riscontrabile a carico della tiroide, nella quale — come si è visto — spiccava soprattutto il quadro di un'atrofia sclerotica disarmonica.

Anche a questo proposito vedremo di qui a poco l'importanza da taluni assegnata alla funzione tiroidea nella patogenesi della sclerodermia. Ma sin d'ora è opportuno rilevare che nel nostro caso il significato delle lesioni ti-

roidee dev'essere valutato e giudicato con particolare prudenza, perchè non è cosa facile liberarsi dal dubbio che il pregresso intervento sulle paratiroidi abbia in qualche maniera potuto influire sullo stato trofico della ghiandola tiroide.

***

Il caso clinico che ho illustrato non presentava — come si è visto — particolari difficoltà diagnostiche. Infatti, se la diagnosi di sclerodermia può talora incontrarsi in qualche scoglio differenziale, è quando la malattia è ai suoi primi inizii, quando cioè possono venire in discussione forme di neurite isolata, l'inizio di una siringomielia, la lebbra, ma soprattutto il morbo di Raynaud e il reumatismo cronico fibroso. Questo caso è caduto invece sotto nostra osservazione quando neppure potevano essere più prese in considerazione anche certe forme di sclerodermia localizzata (a placche, a striscie, annulare, emilateralizzata, ecc.). All'aspetto esteriore e tipico dell'infermo erano di complemento, a garantirci del giudizio diagnostico di sclerodermia generalizzata o estenso-progressiva:

a) i *dati anamnestici*, che denunziavano un inizio lento, insidioso, con disestesie alle estremità distali degli arti, crisi intermittenti d'asfissia e disturbi trofici a due dita della mano destra;

b) i *disturbi subbiettivi*, caratterizzati — oltre che dall'impedimento al normale uso degli arti, in stretto rapporto son la distrofia cutanea — dalla sensazione quasi permanente di freddo, da dolori reumatoidi e da tormentoso senso di costrizione toracica;

c) i risultati di alcune *indagini cliniche* complementari e di *laboratorio*. Fra queste, per quanto nessuna esista che abbia valore patognomonico, ricordo i disordini della termogenesi, la diminuita reattività vasodilatatoria, in confronto di una persistente reattività vasocostrittrice, l'aumento del metabolismo basale, l'eosinofilia, il lieve aumento della calcemia, i segni di una certa labilità del sistema neuro-vegetativo, la povertà del quadro capillaroscopico, i segni osteolitici alla radiografia delle ossa.

La tipica « maschera sclerodermica », l'ipotrofia muscolare rilevabile in certe sedi e lo stesso reperto biopsico della cute, dimostrante un alto grado di sclerosi del derma, ci permisero altresì di concludere agevolmente che nel nostro infermo superate potevano ormai considerarsi la fase edematosa e in parte anche quella indurativa e ormai stabilitasi la fase atrofica. Le possibi- di una regressione del processo erano dunque minime o nulle, ed anzi l'anamnesi denunziava un decorso progressivo, meno lento che non sia quello abituale in queste forme.

Tuttavia, poichè fra le tante ipotesi che pullulano nel campo della patogenesi della sclerodermia, il concetto di una disfunzione endocrina delle paratiroidi si è andato in questi ultimi anni molto affermando, tentammo di giovare all'infermo mediante la paratiroidectomia. E giovamento ci fu, come si è visto. Anzi dirò che ha quasi del portentoso l'immediatezza con cui esso si manifestò a brevissima distanza dall'intervento. La notevole ed immediata caduta del tasso calcemico (sino ad un minimo di mmgr. 6,5 %) dopo la paratiroidectomia, è una nuova conferma degli stretti rapporti esistenti fra paratiroidi e ricambio del calcio. Ma il miglioramento clinico fu transitorio, o

meglio ancora limitato. Non era poi trascorso un mese dall'intervento che le condizioni dell'infermo si aggravavano per le sopraggiunte complicazioni nervose. Nonostante che sieno segnalate forme convulsive di tetania acuta paratireopriva a tipo Jacksoniano (Bérard ed Henri) e che tale ipotesi si fosse affacciata per la prima alla mente, davanti al nostro malato, noi ci sentimmo di poterla escludere. Soprattutto ce ne distolsero sia il fatto che la calcemia, discesa ai valori più bassi subito dopo l'intervento, era allora già risalita verso valori normali, sia la transitorietà della sintomatologia convulsiva, sia infine l'immediato stabilirsi di una permanente afasia, la quale faceva pensare che allo stimolo irritativo dovesse in sede corticale fronto-parietale Sin. essere succeduta una lesione distruttiva. Sulla natura di tale lesione non ci sentimmo in grado di pronunciarci, pur sospettando un focolaio emorragico. Il controllo necroscopico — a dire il vero — non ci ha portato a questo riguardo che una luce relativa: infatti il reperto anatomo-patologico denunzia un meningo-encefalite a focolai, per la quale bisogna ammettere una etiologia infettiva, di cui veramente ci sfugge il « primum movens ». Tale etiologia torna in campo, nel giudizio anatomo-patologico, a proposito della natura dell'infarto miocardico e delle lesioni renali. Non abbiamo elementi che possano aiutarci ad uscire, a questo proposito, da un ginepraio di ipotesi, che vanno dal sospetto di partenza di emboli settici da un campo operatorio enormemente vascolarizzato come è quello del collo, alla virulentazione di un processo infettivo latente e sconosciuto o ad una sopraggiunta infezione, fors'anche a punto di partenza cutanea, in sede di ulcerazioni. Mentre ritengo opportuno rilevare che la prima ipotesi non mi sembra la più probabile, se si tien conto del tempo (oltre un mese) trascorso senza complicanze dopo l'intervento operatorio, sulle altre val meglio confessare l'assoluta ignoranza che perdersi a fare calcoli di probabilità.

Le terminali complicazioni che condussero a morte il nostro infermo, non hanno un particolare interesse, se non per la loro singolarità. A me tuttavia premeva e preme di tenerle presenti, perchè desidero soprattutto rilevare come il paziente venne a morte per insufficienza cardio-circolatoria, espressa dalle notate alterazioni nel volume e nella funzione del cuore, dalla stasi polmonare, dalla cianosi, dalla comparsa di edemi alle estremità. Sono, questi, elementi che — in unione a certi rilievi anatomo-patologici — vorrò in seguito analizzare, nel corso di alcune considerazioni sulla etio-patogenesi della sclerodermia.



Quando si voglia affrontare il problema dell'etio-patogenesi della sclerodermia, ci si trova dinnanzi ad un letteratura così immensamente vasta e ad una tale congerie di teorie e di ipotesi, che non si può non rimanere nello stesso tempo spaventati dalle difficoltà di orientarsi e sbalorditi dalla quantità di sforzi chiarificatori che sono stati fatti. Non intendo, ripeto, risolvere alcun problema già trattato e discusso con grande sapienza da Maestri insigni, e neppure ho la pretesa di essere completo nell'esposizione storica dell'evoluzione subìta dalle nostre conoscenze in materia. Siccome non credo inutile per gli ulteriori progressi anche il piccolo e modesto contributo di personali rilievi, intendo solo — nello sforzo di riassumere nelle righe seguenti le varie

teorie e le numerose ipotesi — mettere a punto alcuni aspetti che mi sembrano meritevoli di particolare considerazione.

Quattro vecchie teorie fondamentali tengono ancora il campo nelle discussioni che si riferiscono all'etio-patogenesi della sclerodermia: infettiva, vascolare, nervosa e tiroidea. Su alcune di queste — di pari passo con le progressive conquiste della scienza — si sono successivamente sviluppate ed elaborate ipotesi innumerevoli, che chiamano in causa sia particolari orientamenti costituzionali, sia l'equilibrio interormonico, sia il sistema neuro-vegetativo, ecc.

Teoria infettiva: È la più antica e poggia sopra numerose osservazioni di sclerodermia, in cui potè identificarsi l'una o l'altra infezione, imputabile più o meno direttamente del processo sclerodermico. Soprattutto osservazioni di lue acquisita o ereditaria (Leewen, Milian, Ziegel, P. G. Castellino, Léri e Barthelemy, Marfan e Rabuteau, Isola, Santoianni, ecc.) o di tabe (Guillain e Calice) con sindromi sclerodermiche, e i vantaggi in certi casi conseguiti con la terapia specifica (Jeanselme e Touraine, Lortat-Jacob-Legrain e Baudoin, ecc.) hanno posto in valore la sifilide. Altri AA. (Sterling, Achard, Bau Prussak, Capezzuoli, Galdi, ecc.) hanno rilevato la coesistenza dell'infezione tubercolare. Altre osservazioni e il frequente rilievo di perfrigerazioni all'inizio della sindrome e di concomitanti sierositi ed endocarditi hanno valorizzato l'infezione reumatica (Adrian e Roederer, Lichtyger). Sulla teoria infettiva, che ha preso volta a volta in considerazione gli agenti più svariati — pertosse (Barcaglia), encefalite (Tommasi, Fornara), tonsilliti ripetute (Goodmann, Barber), stomatiti (Crosti), infezioni focali, piorrea alveolare, tifo, malaria, morbillo, scarlattina, lepra (Grasset), ecc. — si sono poi, com'è consuetudine, innestate teorie auto-ed eterotossiche (Ayres, Russi ed altri).

Teoria vascolare. I sostenitori di questa teoria (Dinkler, Ehrmann ed altri) partono dalla frequentissima osservazione di lesioni delle pareti vascolari e dei tessuti perivascolari del derma e dell'ipoderma in casi di sclerodermia e dal rilievo di alcuni fatti clinici, quali la frequenza di iniziali manifestazioni angiospastiche alle estremità e di facili necrosi cutanee da pressione o da trauma nel corso della sclerodermia, per affermare che la distrofia della cute non sarebbe che l'effetto di un disturbo di circolazione e nutrizione, sostenuto da un processo meso- ed endoarteritico.

Questa teoria, che ha il merito incontestabile di essere fondata sopra un fatto anatomico, è stata variamente criticata, sicchè oggi è da molti ritenuta superata. Innanzi tutto sembrano deporre in senso contrario osservazioni di casi di sclerodermia senza lesioni vascolari del derma (Marianelli, Darier, Goldschmidt) e in secondo luogo sussiste il dubbio che le alterazioni vascolari non sieno primitive, bensì secondarie alla sclerosi del derma (Touchard), perchè le lesioni cutanee non appaiono sempre proporzionali all'intensità di quelle vascolari. Vedremo meglio in seguito quale valore può essere dato a queste obbiezioni; ora mi limito a rilevare come debbasi piuttosto contro questa teoria osservare che essa è deficiente dal punto di vista etiologico, in quanto serba un punto oscuro sul *primum movens*, cioè sull'agente sclerogeno primitivo, ma che tuttavia non è questo motivo sufficiente per negare il valore patogenetico della lesione vascolare e di un fatto anatomico quasi universalmente constatato.

Teoria nervosa: Essa fa dipendere la sclerodermia da una alterazione della funzione neurotrofica, o diretta o pel tramite dei vasi cutanei. Autori numerosissimi (Lagrange, Boutier, Raymond, Lewin e Heller, Cassirer, Horteloup, Thibierge e Gastinel, Herzog, Albertoni, Cardarelli, Curschmann, Lancereaux, Brissaud e molti altri) hanno autorevolmente sostenuto questa teoria, in favore della quale parlano sia alcune constatazioni anatomo-patologiche, sia certi rilievi clinici.

Fra le prime, meritano menzione certe lesioni del sistema nervoso constatate in casi di sclerodermia e fra i secondi la comparsa di questa affezione in soggetti con sistema nervoso tarato o dopo traumi psichici, e la frequente disposizione metamerica, radicolare o tronculare di chiazze sclerodermiche, nonchè l'osservazione di associazione con herpes zoster (Crosti).

Alla teoria nervosa, contenuta almeno in questi termini rudimentali, si può muovere la stessa obbiezione già rivolta alla teoria vascolare: che le alterazioni constatate nei nervi periferici possono essere secondarie all'azione della sclerosi del derma sulle loro terminazioni. E le coesistenza di alterazioni sclerodermiche con certe malattie nervose (specialmente siringomielia, paralisi infantile, tabe, m. di Parkinson, ecc.) può essere dovuta a pura coincidenza, assai più frequenti essendo i casi di sclerodermia senza malattie del sistema nervoso.

Teoria tiroidea: Dalla ghiandola tiroide, che dopo le prime osservazioni di Singer (1894) è stata chiamata in causa nella patogenesi della sclerodermia dal maggior numero di Autori, si è poi passati ad imputare quali cause dell'affezione altre ghiandole a secrezione interna, sicchè questa teoria negli ulteriori suoi sviluppi può a buon diritto essere oggi denominata « *teoria endocrina* ». Essa è basata principalmente sulla frequenza con cui alla sclerodermia si associano segni di svariate endocrinopatie e sui vantaggi talora conseguiti con determinate opoterapie. Così sono state successivamente prese in considerazione:

a) la *tiroide*, per l'associazione relativamente frequente della sclerodermia col gozzo semplice ed esoftalmico (Ziegel, Marinesco e Goldstein, Heringa, Castle, Hoffmann, Panegrossi, Enrico, Pautrier e Lepinay, Jonds, Jacchia, ecc.), per certe analogie con sindromi ipotiroidee e mixedematose (Murri, Birnbaum, Curschmann, ecc.) e persino per la comparsa di una sindrome sclerodermica dopo una emitiroidectomia (Pauchet);

b) l'*ipofisi*, indacata da Strümpell ennunciando la teoria che sclerodermia ed acromegalia sieno due sindromi ipofisarie opposte, è stata riscontrata alterata in casi illustrati da Lafond, Murri, Roux, Izar, ecc. Sono stati pure descritti casi di associazione con l'acromegalia, col diabete insipido (Sterling) e col nanismo ipofisario (Heimann-Hatry).

c) le *ghiandole surrenali*, chiamate pure in causa per la frequente iperpigmentazione e per sindromi asteniche e ipotensive associate a sclerodermia (Touchard, Heller, Tsuchida, Murri, Cardarelli, Rossbach, Lichtwitz, Tronconi, Capezzuoli, Radaelli, Scholz, Martin e Vachey, Matsui, ecc.);

d) le *ghiandole genitali* — e specialmente l'ovaia, per la notevole maggior frequenza con cui la sclerodermia è riscontrabile nella donna — sono state chiamate in causa da molti Autori, fra cui cito v. Norden, che ha descritto la « genito-sclerodermia », Martinez, Tinti e Lunedei, Russi, Santo-

janni, Mosenthim, che ha visto sorgere l'affezione dopo un'ovariectomia, Heimann-Hatry e Leontiewa, che hanno osservato in sclerodermici deficiente sviluppo dei caratteri sessuali secondari ed atrofia testicolare;

e) le *paratiroidi*, di cui è nota — sin dalle prime esperienze di Erdheim (1906) e da quelle successive di Mac Callum e Voegtlin e di Collip — l'influenza sul metabolismo del calcio, sono — fra le ghiandole a secrezione interna — quelle che oggi raccolgono maggiori suffragi nello sforzo d'individuare una causa endocrinopatica della sclerodermia. Leriche e Jung possono essere considerati i patrocinatori di questa teoria più moderna, che poggia sopra l'osservazione di una ipercalcemia assai frequente (70 % dei casi, secondo Leriche) nella sclerodermia e sopra la facile associazione di questa affezione con poliartriti anchilosanti, decalcificazione scheletrica e depositi di concrezioni calcaree in vari tessuti (Rénon e Dufour, Thibierge e Weissenbach, Pasini, Cerutti, ecc.). Sono noti i vantaggi conseguiti con l'asportazione di tessuto paratiroideo in altre sindromi ipercalcemiche, e non mancano illustrazioni di casi di sclerodermia, migliorati dopo paratiroidectomia o resezione delle arterie tiroidee inferiori o simpatectomia periarteriosa (Leriche, Corachan, Billet e Dereux, Weissenbach, Gatellier e Durupt, Ssamarin, Bernheim e Garlock, Basch G., Leibovici, Durupt e Basch M. ecc.). Anche certi reperti anatomo-patologici, invero assai rari, sembrano deporre in favore della teoria paratiroidea: così un adenoma paratiroideo riscontrato da Moulonguet, e una paratiroidite osservata da Kraus.

Di contro stanno casi in cui la paratiroidectomia sortì effetto negativo o quasi (Marchandise e Arsac, Grégoire, Lyonnet e Delavenne, Paggi, Alessandri, Puddu, Donati, Comel), ed altri in cui gli infermi si giovarono invece della somministrazione di ormone paratiroideo (Naegeli, Pinard e Fiehrer, citati da Donati, i quali trattarono efficacemente in tal modo una « sindrome di Rothmund »).

Leriche ha anche recentemente affermato in modo categorico che la sclerodermia è essenzialmente una malattia paratiroidea, ma è evidente che questo A. si lascia prendere da soverchio ottimismo. Egli afferma che il paratormone è il punto di partenza, l'osteolisi l'intermediaria, l'atrofia cutanea l'esito della malattia. In suo favore cita il sovraccarico calcico della cute, da lui sempre constatato negli sclerodermici anche non ipercalcemici e che ritiene consecutivo ad una osteolisi scheletrica da iperparatiroidismo. Ipotesi seducente per la sua semplicità, ma non convincente. A scuotere la saldezza di sì categoriche affermazioni bastano infatti i rilievi di sclerodermie che non si giovarono dell'intervento sulle paratoroidi e di altre in cui non sono apprezzabili processi osteolitici. Ciò non toglie che la teoria paratiroidea presenti alcuni aspetti che devono per lo meno essere molto vicini alla realtà dei fatti e che essa — poggiata anche sopra una base sperimentale (Leriche, Jung e Sureyya) — valga ad illuminare alcuni problemi strettamente legati dal punto di vista patogenetico con certe caratteristiche della sindrome sclerodermica.

La teoria endocrina, sintanto che si è voluto individuare in una unica ghiandola la causa della sclerodermia, non è servita a chiarire tutti i punti della etio-patogenesi. Gli AA. allora si sono rivolti alla identificazione di sindromi pluriglandolari, su cui poggiano derivazioni della teoria precedente: così si parla di disfunzioni tiro-surrenali, tiro-ipofisarie, tiro-genito-ipòfisarie, tiro-surreno-genitali, surreno-genito-ipofisarie, tiro-paratiroidi-ge-

nito-surrenali, e così di seguito (Curschmann, Mosenthim, Isola, P. G. Castellino, Bertolotti, Tanaka, Marinesco, ecc.).

Da siffatte concezioni breve è il passo verso una nuova teoria *endocrino-simpatica*, che insieme con l'apparato endocrino nel suo complesso, chiama in causa il sistema nervoso-vegetativo. Alcune ricerche istologiche di Kuré, Yamagata e Kaneko, che hanno constatato nella sclerodermia un'atrofia delle cellule parasimpatiche del midollo e delle fibre parasimpatiche delle radici spinali posteriori, sembrano dare a questa teoria anche una base anatomica, che però attende altre conferme. Comunque, è merito precipuo delle dottrine di Castellino e Pende sull'equilibrio interormonico e sulla sinergia funzionale fra ghiandole endocrine e sistema simpatico, l'avere reso possibile oggi ipotesi più soddisfacenti anche sull'etio-patogenesi della sclerodermia. Sia che si voglia invocare un'alterata funzione neurotrofica, sia chi si propenda per un'abnorme funzione vasomotoria, il sistema simpatico viene oggi quasi universalmente chiamato in causa, al fine di colmare le fondamentali lacune di ciascuna delle citate teorie. Vediamo così sotto nuova veste risorgere le ipotesi primitive, col vantaggio che l'invocata aberrazione di funzioni neuro-vegetative verrebbe a spiegare sia la varietà e l'incostanza delle sofferenze a carico di ghiandole a secrezione interna, sia le rilevate componenti angiopatiche e neuropatiche della sindrome sclerodermica. Risorgono così anche altre vecchie teorie, quali quella di Widal, che ammetteva una ipereccitabilità dei centri vasocostrittori (Touchard) e quella di Albertoni che chiamava in causa una specifica ipersensibilità dei centri trofici e vasocostrittori per il freddo. E nascono anche ipotesi nuove o rinnovate, assai vicine le une alle altre, quali quella che assegna particolare importanza ad un fattore istogeno locale del connettivo cutaneo e dell'endotelio vascolare, determinato da alterata funzione nervosa ed endocrina (Comel); quella che considera la sclerodermia come una malattia sistematica di tutto l'apparato connettivale, pure in rapporto con turbe endocrine e neuro-vegetative (v. Bernuth); quella di una malattia pure sistematica del mesenchima, che reagirebbe in senso sclerodermico sotto l'azione di cause svariate (Barkmann); quella costituzionalistica congenita, che ammette una vera e propria diatesi neurofibroplastica (Tinti e Lunedei), e infine la teoria embriologica di Scala e quella che ammette una disposizione abiotrofica sia dell'ectoderma che del mesoderma, con relativi disquilibri interormonici ed endocrino-neurovegetativi e che affatto recentemente è stata enunciata da Galdi nel corso di una sua brillante lezione clinica.

***

Chiedo venia se in questa rassegna ho tralasciato qualche teoria, molte ipotesi e moltissimi Autori. Mi sono proposto soltanto di sunteggiare a larghi tratti l'evoluzione storica di un problema appassionante che permane tuttora oscuro, e ciò allo scopo non tanto di farne meglio apprezzare la complessità e le difficoltà davvero immense, quanto di trarne alcuni elementi che da ciascuna teoria affiorano come più razionali e rispondenti all'osservazione dei fatti, onde cercare ora di coordinarli possibilmente fra loro.

Come si è visto, le ipotesi enunciate sono innumerevoli Dirò con Murri che « la ricchezza di ipotesi svela spesso la debolezza delle teorie ». Eppure

non v'è forse alcuna delle dottrine enunciate che non abbia qualche fatto o qualche osservazione in suo favore. Soprattutto nello studio della letteratura sull'argomento hanno richiamato la mia attenzione alcuni fatti incontestabili, clinicamente ed anatomicamente provati, che poi ho ritrovati variamente apprezzati ed interpretati nel corso delle discussioni patogenetiche. Così come nel caso da me illustrato mi ha colpito l'interessamento cospicuo dell'apparecchio cardio-vascolare, nei casi illustrati da altri mi ha impressionato la frequenza davvero enorme con cui lesioni dello stesso apparecchio furono o clinicamente sospettate o sospettabili, oppure anatomicamente constatate. In due casi di sclerodermia, questo compreso, che ho potuto seguire sino alla morte, l'*exitus* si ebbe per insufficienza cardio-avascolare; l'esame della letteratura mi ha fatto osservare che questa è la fine più frequente degli sclerodermici.

Ora, se sulla base dei rilievi anatomo-patologici fatti sul nostro infermo, consideriamo questa constatazione, c'è da rilevare innanzi tutto che la distrofia miocardica — espressione di un difetto nutritivo d'origine endoarteritica — sta alla sindrome sclerodermica non diversamente di altre manifestazioni morbose rilevate nel corso di questa affezione. Che la sclerodermia sia una malattia che interessa l'intero organismo è ormai opinione condivisa da tutti, e che nelle forme generalizzate e protratte essa induca alterazioni distrofiche in altri visceri ed apparati, anche fuori dal sistema endocrino-simpatico, è pure opinione che si diffonde vieppiù. Se la più moderna teoria, che nella patogenesi chiama direttamente e primitivamente in causa il sistema nervoso vegetativo, ha valso a chiarire non pochi punti oscuri e soprattutto è riuscita ad armonizzare e a valutare in giusta misura la compartecipazione dell'apparato endocrino, essa sembra invece trascurare l'importanza che a mio avviso sarebbe logico e razionale non disconoscere anche alla compartecipazione vascolare.

Per quanto non da tutti accettata, è ormai opinione dominante che le ghiandole a secrezione interna siano interessate secondariamente al processo propriamente sclerodermico e all'alterata funzione del simpatico. Le strette correlazioni funzionali ed anatomiche fra S. N. V. ed apparato endocrino possono spiegare agevolmente questo meccanismo patogenetico. Maggiori difficoltà invece si incontrano quando si voglia porre tutte le lesioni riscontrate in altri visceri ed apparati in stretto e diretto rapporto con l'alterazione del simpatico.

Orbene, se a lato della funzione neurotrofica si considera con più attenzione quella vasomotoria, si può scorgere nella compartecipazione vascolare il *trait d'union* che ci dà ragione di molti fatti che, permanendo oscuri, offrono tuttora motivo a controversie e a dissensi d'interpretazione.

A scanso di errate interpretazione: non intendo affatto, con un ritorno all'antico, riesumere la vecchia teoria vascolare. A parte il fatto che in scienze biologiche, col continuo arricchirsi ed evolversi delle conoscenze, anche dottrine vecchie e ripudiate possono ricomparire sotto luce nuova, e indietro neanche allora si ritorna, poichè mutate sono le basi e le impostazioni stesse dei problemi, mi preme affermare esplicitamente che anche a mio modesto avviso le attuali vedute che assegnano al S. N. V. la parte preponderante ed essenziale nella patogenesi della sclerodermia sono le più soddisfacenti ed

accettabili. Già dissi che non ho pretesa nè presunzione di enunciare teorie nuove, bensì soltanto mi propongo di trarre da un esame retrospettivo, fatto sotto le nuove luci che ci vengono da queste più recenti conoscenze e dottrine, alcuni elementi su cui ritengo che valga la pena richiamare l'attenzione per ulteriori osservazioni.

Da tutto il groviglio di ipotesi e di teorie sopra ricordate, alcuni dati spiccano sugli altri perchè più frequenti, più controllati, più sperimentati, più razionali. Li enuncio:

1) la sclerodermia non è soltanto una malattia cutanea, ma interessa più o meno diffusamente con patimenti di vario tipo anche i visceri interni;

2) la sifilide e la tubercolosi sono fra le infezioni più incriminate nelle ipotesi etiologiche;

3) alla sclerodermia si associa con grandissima frequenza il patimento organico o funzionale di una o più ghiandole a secrezione interna;

4) fra queste, dati clinici e seprimentali denunziano con maggiore frequenza la tiroide, le paratiroidi e le surrenali;

5) il sistema neuro-vegetativo ha molto probabilmente la parte predominante nel meccanismo patogenetico della sclerodermia;

6) le lesioni vascolari (endoarterite, mesoarterite) sono osservazioni comuni in tutti gli sclerodermici, e non limitate al solo tessuto tegumentario;

7) i maggiori vantaggi curativi nella sclerodermia sono stati ottenuti con cure opoterapiche tiroidee, con cure antiluetiche e soprattutto iodiche, e con interventi operatori sulle paratiroidi e sul simpatico;

8) la paratiroidectomia induce abbassamento della calcemia, che spesso è elevata negli sclerodermici, come aumentato è il contenuto di calcio nei tessuti cutanei e frequente è una osteolisi scheletrica;
malattia con sintomi di angiospasmo e di alterata circolazione delle estremità.

Considerati isolatamente, questi dati possono — come si è visto — essere volta a volta invocati a sostegno di una o dell'altra teoria patogenetica

9) non rara è l'associazione della sclerodermia con la sindrome di Raynaud e qualche volta con il morbo di Bürger, e comunissimo è l'inizio della
in contrasto fra loro; considerati invece nel loro complesso mi pare che sieno eloquenti e che bastino a conciliare vedute apparentemente diverse, solo che all'elemento vascolare si dia un più adeguato valore. Le più moderne conoscenze sul sistema endocrino-simpatico ci permettono oggi di considerare le alterazioni vascolari sotto una luce diversa da quella in uso venti anni or sono.

Della teoria vascolare fu fatta sommaria giustizia dal momento in cui si potè guistamente obbiettare che la componente vasale del quadro isto-patologico della lesione sclerodermica può essere secondaria al processo di sclerosi cutanea. Come avviene sovente in simili casi, i nuovi indirizzi di indagine e di vedute e soprattutto il sorgere di dottrine nuove e più soddisfacenti hanno distolto l'attenzione da un rilievo anatomico, davanti al quale invece non si può chiudere gli occhi. L'obbiezione che vale per i processi endoarteritici riscontrabili nella cute, non può reggere per quelli che così spesso si rinvengono in tessuti ed organi più profondi. Quivi si riscontrano degenerazioni sclerotiche e fibrose ed alterazioni dei piccoli vasi arteriosi, sia di tipo endo-

e mesoarteritico sia di tipo infiltrativo perivasale (1), alla cui origine non può essere logicamente invocata la sclerosi del derma. Sembra non esistere complicanza viscerale della sindrome sclerodermica che non sia legata a difetti di circolazione e nutrizione del corrispondente distretto. Si è parlato di « diatesi fibrosa » e di « neurotrofismo », disconoscendo a queste alterazioni vasali il notevole valore patogenetico che esse invece possono avere, a maggior ragione dopo che al S. N. V. è stata riconosciuta importanza capitale nel determinare la sindrome. Una delle caratteristiche cliniche della sclerodermia estenso-progressiva, e precisamente di quella forma che allo stato attuale delle nostre conoscenze e possibilità dobbiamo ritenere irreversibile, è il generale e progressivo interessamento di tutto l'organismo, il quale non soltanto nel suo aspetto esteriore, bensì pure nelle sue manifestazioni viscerali più intime e persino nelle sue funzioni anche psichiche più elevate, denunzia una specie di invecchiamento precoce, con tutti i pericoli, le labilità, le complicanze che generalmente l'involuzione senile comporta.

Mentre in altri campi della patologia e in quello che è il processo fisiologico della senilità, oltre che alla funzione endocrina pluriglandolare e a quella del S. N. V., ed anzi — se si vuole — in stretta connessione con esse, si è soliti prendere in grande considerazione la sclerosi dei vasi, nel quadro della sclerodermia invece essa è tenuta in non cale o per lo meno solo da pochi AA. considerata come un elemento patogenetico essenziale. Eppure, in tutto il complesso clinico ed anatomo-patologico delle manifestazioni extrategumentarie la componente vasale sembra essere sempre presente, se non come causa primitiva determinante, almeno come elemento predisponente e correlativo.

Si consideri infatti quanto i più recenti studi hanno posto in luce sulle correlazioni fisio-patologiche esistenti fra ghiandole endocrine ed apparato cardio-circolatorio. Sono stati particolarmente studiati i rapporti fra tiroide e tale apparato (2) ed esiste larga messe di contributi, che attestano la frequenza tanto di ipertrofie cardiache, di degenerazioni e di fibrosi miocardiche con infiltrazioni linfocitarie, e di sclerosi vasale negli ipertiroidei di tipo basedowiano (Rake e Mc Eachern, Eiselberg), quanto di sindromi anginose (Laubry, Fournier e Waser, Gyrus e Sturgis) e di sindromi miocardiche nei mixedematosi, sia tradite dall'elettrocardiografia (Zondek, Chini), sia denunziate dal reperto necroscopico (sclerosi miocardica, ateromasia dei grossi vasi, lesioni arteritiche, ecc.).

Così come si è fatto per queste sindromi tiroidee, sarebbe assai utile ed opportuno rivolgere ed estendere lo studio all'apparato cardio-circolatorio anche negli sclerodermici, nei quali — come si è visto — la disfunzione tiroidea è spesso e con buon diritto chiamata in causa, non meno che quella parati-

(1) Oltre alle osservazioni mie e di altri sulle alterazioni miocardiche ed arteriose e a quelle già accennate per le ghiandole a secrezione interna, pel sistema muscolare e per quello scheletrico, rammento le osservazioni di sclerosi nel circolo polmonare e nel sistema venoso, di alterazioni di tipo arterioso-interstiziale dei polmoni, di sclerosi della sottomucosa del tubo digerente e della vescica, di pancreas calcificati (Lichtyger), di fegati atrofici con infiltrazioni parvicellulari e processi endoarteritici, di fibroadenie spleniche, di sclerosi renali e di degenerazione ialino-sclerotica dei glomeruli malpighiani e dei tubuli, con lesioni dei vasi, pure di tipo arteritco, ecc. ecc.

(2) Veggasi a questo riguardo una recente rivista sintetica di D'Ignazio e Martini (« La Clinica », 1937).

roidea e surrenalica. È questa la mira principale della presente mia nota. Ritengo infatti che una più accurata e sistematica indagine della compartecipazione cardio-vascolare nel corso della sclerodermia generalizzata, potrà un giorno darci ragione di frequenti manifestazioni cliniche e di epifenomeni morbosi, la cui patogenesi non è ancora chiarita.

Similmente a quanto si è propensi ad ammettere per le rilevate alterazioni cardiache e vasali nelle sindromi tiroidee, è assai probabile che al loro meccanismo patogenetico presieda appunto il S. N. V. con alterazioni del tono del cuore (Pende) e fors'anche con modificazioni cardiache tissulari (Zondek) e con alterazioni del metabolismo cellulare (Eiselberg).

Gli studi recenti sui rapporti esistenti fra partiroidi, processi arteritici (Morbo di Bürger) e sindromi angiospastiche, e i vantaggi — sia pur transitorî — in tali affezioni conseguiti mediante la paratiroidectomia e la simpatectomia (Bastai e Dogliotti, Frugoni, ecc.) non possono essere trascurati.

Anche queste nuove acquisizioni ci permettono di considerare molti fatti rilevati non più come contradditori fra loro, bensì tali da integrarsi a vicenda. Ugualmente certe enunciazioni dottrinali del passato, primo nebulose, sembrano ora rischiararsi non poco e s'inquadrano nettamente in una visione d'insieme. Come avviene sempre, non tutto è ancora in luce e tuttora i punti oscuri abbondano, non tutti gli anelli della catena sono fra loro intrecciati, ma un'armonia conseguenziale si intuisce, si abbozza fra fatti che sembravano prima disparati, antitetici.

Lo sclerodermico, questa « mummia vivente » che reca in sè, già nel suo aspetto esteriore, tutti i segni dell'invecchiamento precoce, ne reca traccie progressivamente crescenti anche nei visceri ed apparati interni: soprattutto ne soffre l'apparato endocrino, ne patisce quello cardio-vascolare, ne risente il sistema nervoso. Volta a volta, ne sarà colpito più precocemente un apparato o un organo piuttosto che l'altro, e ciò in rapporto con la causa etiologica primitiva, che tuttora ci sfugge, e in funzione di determinate cause occasionali (traumi psichici, raffreddamenti, infezioni, ecc.), del particolare orientamento costiuzionale e fors'anche di una diatesi peculiare.

Il S. N. V. domina verosimilmente sull'orientamento e sull'estensione del processo morboso, interessandone oltre che l'apparato endocrino, anche il sistema vascolare. È da imputarsene il simpatico periarteriale? Anche questa è un'ipotesi, che vale per lo meno le altre. Ma, riconoscendo alle lesioni vascolari un effettivo valore patogenetico sopra un piano non inferiore a quello delle lesioni delle ghiandole endocrine, potremmo più facilmente darci ragione del polimorfismo del quadro clinico della sclerodermia e soprattutto delle sue complicanze a carico di altri visceri ed apparati. E allora ci spiegheremmo certe interferenze, certi punti di contatto e certe analogie esistenti — anche agli effetti terapeutici — da un lato con processi arteritici, quali il morbo di Bürger, che si accompagnano ad alterazioni del ricambio calcico e pure si giovano di interventi sulle paratirodii e sul simpatico; dall'altro lato con le trofo-angioneurosi in genere e con la sindrome di Raynaud in ispecie, che sappiamo poter essere sostenuta (ed anzi — secondo Bélinky — lo sarebbe di fatto la maggior parte delle volte) da un'endoarterite luetica, e che parimenti si giova della terapia jodica e di varie opoterapie, specialmente tiroidee.

Quale sia la successione dei vari fenomeni morbosi presi in esame e se essi debbano necessariamente seguire un determinato ordine cronologico e patogenetico non saprei dire, nè lo potrei senza ingenerare ipotesi da ipotesi. È questo un interrogativo strettamente legato al problema ancora insoluto e discusso dell'ordine di successione secondo cui si determinano le alterazioni simpatiche e le endocrine. È assai probabile che sieno fenomeni interdipendenti.

RIASSUNTO.

L'A. illustra un caso clinico di sclerodermia generalizzata in un uomo quarantenne, trattato con paratiroidectomia e venuto successivamente a morte con una complessa sintomatologia nervosa e per insufficienza cardio-vascolare. Dopo avere esposto certe singolarità del decorso clinico e delle complicanze, rilevando alcuni immediati vantaggi conseguiti sul processo sclerodermico mediante l'intervento sulle paratiroidi (con caduta notevole della calcemia), l'A. espone i risultati del controllo necroscopico e di un minuto esame isto-patologico sia dei vari visceri ed apparati, sia del sistema endocrino al completo.

Questa osservazione clinica ed il successivo studio anatomo-patologico dànno occasione all'A. per fare un vasto esame delle attuali conoscenze sulla sclerodermia e per discutere varie ipotesi riferentisi alla sua etio-patogenesi. Soprattutto, cogliendo spunto dalle osservazioni proprie e di altri, egli insiste sull'importanza che a suo avviso dev'essere data anche per ulteriori indagini alle alterazioni dell'apparato vascolare, le quali — alla luce delle più moderne vedute sul valore etio-patogenetico essenziale che nella sindrome sclerodermica spetta al S. N. V. — assumono un significato di prim'ordine e non certo inferiore a quello che comunemente viene attribuito alle alterazioni delle ghiandole a secrezione interna.

BIBLIOGRAFIA.

Achard. Clinique Médicale, Masson Ed., Paris. 1923.
Adrian e Roederer. Ann. Dermat. et syphil., 1920, 6-7-8-9.
Albertoni. Policlinico, sez. med. 1921.
Alessandri. Rif. Med., 1933, pag. 1662.
Artom e Fornara. Arch. ital. di Dermat sif. e ven., 1927.
Ayres. Arch. of dermat. a. syphil., 1920, 6.
Barasciutti. Giorn. di Clin. Medica, 1937, XVIII, fasc. 14.
Barber. Proc. R. Soc. Med., 1932.
Barcaglia. La pediatria, 1937, 5.
Id. Osp. Maggiore, 1937, n. 2-3-4.
Barkmann. Upsala Läkareförening Förhandlingar, 1925-1926, 3-6.
Basch G., Leibovici, Durupt e Basch M. Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1934, 11, 516.
Id. Id. Id. Id. Gaz. des Hôp., 1934, 29, 518.
Bastai e Dogliotti. Boll. e Mem. Soc. Piem. di Chir., 1933, III, 7.
Id. Id. Presse Méd., 1934, pag. 1766.
Bau Prussak. Revue Neurol., 1926, 3.
Bélinky. *Sindrome de Raynaud et syphilis*. Lyon, A. Rey, Editore, 1915.
Bérard et Henry. *La tétanie parathyréoprive*. Congrès Fronç. de Méd., Masson e C. ed., Paris, 1936.
Bernheim e Garlok. Ann. of Surg., 1935, 4, 1012.
v. Bernuth. Zeitschrift f. kinderheilk., 1932, 54, 103.
Bertolotti. Nouv. Icon. de la Salpétrière, 1913, 18.

BILLET et DEREUX. Congr. Franç. de Chir., 1933, 42, 354
BIRNBAUM. Vers. Südwest. Derm. in Würzburg, 1924.
BOUTTIER. *Etude sur la sclérodermie*. Thèse, Paris, 1886.
BRISSAUD. Citato da RAMOND.
CAPEZZUOLI. Riv. crit. di Clin. Med., 1919, XX, 49-50.
CARDARELLI. Studium, 1922.
CASSIRER. Kongrzbl. f. ges. Inn. Med., 1913, 4.
ID. *Die vasomotorisch-trophischen Neurosen*. Berlin, Karger Ed., 1912.
CASTELLINO P. G. Rif. Med., 1924, XL, 13, 289.
CASTELLINO e PENDE. *Patologia del simpatico*. Vallardi Ed., Milano, 1915.
CASTLE. Brit. Journ. of Derm and Syph., 1925.
CERUTTI. *Scritti in memoria del prof. G. Truffi*. Padova, Tip. Seminario, 1936.
ID. Giorn. It. dermat. e sifil., 1937, 3.
CHINI. Cuore e circolazione, 1929, n. 1.
COMEL. Giorn. ital. di dermat. e sifil., 1934, 2 e 1936, 1, 5.
COMOLLI. Policl., Sez. pratica, 1933.
CORACHAN. Congr. Franç. de Chir., 1933.
CROSTI. Giorn. it. di dermat. e sifil., LXVIII, 1927, p. 37 e 1097
CURSCHMANN. Med. Klin., 1921, 41.
CYRUS e STURGIS. Boston Med. and Surg. Journ., 1926, p. 351.
DARIER. Citato da RAMOND.
D'IGNAZIO e MARTINI. La Clinica, 1937, n. 1.
DINKLER. Deut. Arch. f. Kl. Med., 1891.
DONATI. Relaz. al X Congresso della Soc. Int. di Chir., 1935-1936.
EHRMANN. Citato da BARCAGLIA.
EISELBERG. Deut. Chir., 1901.
ENRICO. Policlinico, Sez. pratica, 1926, 43.
FRUGONI. Minerva Medica, 1929.
GALDI. Rass. Clin. Scientifica dell'I.B.I., 1936, XIV, 7-8.
GOLDSCHMIDT. Citato da RAMOND.
GOODMANN. Journ. of cut. dis., 1918.
GRASSET. Arch. gén. de Med., II, 50.
GRÉGOIRE, LYONNET e DELAVENNE. Citati da DONATI.
GUILLAIN e CALICE. Soc. Méd. des Hôp., 1924.
HEIMANN-HATRY. Med. Klin. 1925, XXI, 29, 1082.
HELLER. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1872, Bd. X.
HERINGA. Versanun. d. miderl. Dermat., 1922.
HERZOG. Schweiz. med. Woch., 1920, 31.
HOFFMANN. Klin. Woch., 1923, 21.
HORTELOUP. Citato da RAMOND.
ISOLA. Arch. di Biol., 1926, 1, 3.
IZAR. Rif. Med., 1920, n. 21.
JACCHIA. Policlinico, Sez. med., 1937.
JEANSELM e TOURAINE. Soc. de Dermat. et Syph., 1923.
JONDS. Rev. neurol., 1932, 750.
KRAUS. Med. Klin., 1925.
KURÉ, YAMAGATA e KANEKO. Klin. Woch., 1932, XI, 34, 1415.
LAFOND. *Sclérodermie et corps pituitaires*. Thèse, Lyon, 1902.
LAGRANGE. *La sclérodermie*. Thèse, Paris, 1874.
LANCEREAUX. Citato da RAMOND.
LAUBRY, FOURNIER et WALSER. Soc. Méd. Hôp., 21 nov. 1924.
LEEVEN. Tijdschr. V. Geneesk., 1912, 56.
LÈRI et BARTHELEMY. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1924.
LERICHE. Presse Méd., 1935, 169.
ID. Gaz. des Hôp., 1935, 11.
LERICHE et FONTAINE. Soc. Dermat. de Strasbourg, 26 mai 1929.
LERICHE et JUNG. Presse Méd., 1935, 39, 777.
LEWIN e HELLER. *Die Sclerodermie*. Berlin, 1895.
LICHTYGER. *Contribution à l'étude de la sclérodermie diffuse*. Thèse, Genève, 1935.
LICHTWITZ. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1908, Bd. XCIV, 5-6, p. 567.

LEONTIEWA. Arch. f. Klin. Chir., 1924, 1-2.
LORTAT-JACOB-LEGRAIN e BAUDOIN. Soc. de Dermat. et Syph., 1923.
LUNEDEI. *Sindromi e malattie vasomotorie e trofiche.* Capitolo del trattato « Medicina Interna » di Ceconi e Micheli, vol. VI, Min. Med., Ed., 1937.
MARCHANDISE e ARSAC. Soc. de Méd. du Nord, 1935.
MARFAN e RABUTEAU. Arch. de Med. des enfants, 1920, 9.
MARIANELLI. Giorn. it. di mal. ven. e della pelle, 1895.
MARINESCO e GOLDSTEIN. Nuov. Iconog. de la Salpêtrière, 1913, 4.
MARTIN e VACHEY. Lyon Méd., 1923, 1.
MARTINEZ. Ann. des mal. ven., 1929.
MATSUI. Mitteil. a. d. Mediz. Fak. d. k. Univ. zu Tokio, 1924, 1.
MILIAN-PERIN-HOROWITZ. Bull. de la Soc. franç. de Dermat. e Syph., 1930.
MOSENTHIM. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. IX H 13.
MOULONGUET. Citato da DONATI.
MURRI. Rif. Med., 1911, XXVII, 4-5-6-7.
NAEGELI. *Réun. Dermat. de Strasbourg.*, 1929.
PAGGI. Policlinico, sez. chir., 1934, 371.
PANEGROSSI. Boll. della Soc. Lancisiana, 1896, XVI, 210.
PASINI. Giorn. It. di Dermat. e Sifil., 1934, 1.
PAUCHET. Citato da RAMOND.
PAUTRIER e LEPINAY. Réun. de la Soc. Franç. de Dermat., 1932.
PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, Ed., Milano.
ID. Arch. di Pat. e Clin. Med., 1922.
ID. Endocrinologia e Patologia costituzionale, 1926.
ID. *Trattato sintetico di Patologia e Clinica Medica.* M. Principato, ed., Messina, 1928.
PUDDU. Policlinico,Sez. Prat., 1934, 1801.
RADAELI. *Diagnostica delle malattie cutanee.* Milano, Vallardi ed., 1920.
RAMOND. *Conférences de clinique médicale pratique.* Paris, Vigot, ed., 1929.
RAKE e MC EACHERN. Journ. Am. Med. Assoc., 1922, n. 78, pag. 887.
ID. ID. The Am. heart. Journ., 1932, VIII, 1, pag. 84.
RAYMOND. Sem. Médic., 1887, 10.
ROSSBACH. Virch. Arch., 1878, 50, 556.
ROUX. Revue de Neur., 1922.
RUSSI. Gazzetta degli Ospedali e delle Clin., 1925, 10, 221.
SANTOJANNI. Folia Medica, 1926, n. 18.
SCALA. Folia medica, 1928, XIV, n. 1, p. 7.
SCHOLZ. Klin. Woch., 1922, 3.
SINGER. Verhand. d. Deut. Gesellsch. f. inn. med., 1923.
SSAMARIN. Lyon chir., 1934, XXXI, 5.
STERLING. Deut. Zeitsch. f. Nervenheilkunde, 1916.
STRÜMPELL. *Patologia speciale medica.* Milano, Vallardi, ed., 1924.
TANAKA. Mitt. Mediz. ges. su Tokio, 1916, XIII.
THIBIERGE e GASTINEL. Soc. Franç. de dermat., 1919.
THIBIERGE e WEISSENBACH. Ann. de dermat et de Syph., 1911, II, 129.
TINTI e LUNEDEL. Riv. di clin. med., 1926, XXVII, 13-14-15.
TOMMASI. Giorn. Ital. di dermat. e sif., 1927.
TOUCHARD. *Recherches anat. clin. sur la sclérodermie generalisée.* Thèse, Paris, 1906.
TRONCONI. Osp. Maggiore, 1913, 7.
TSUCHIDA. Inaug. Diss. Erlangen, 1902.
WEISS. *Scritti in memoria del prof. G. Truffi.* Padova, Tip. Seminario, 1936.
WEISSENBACH, GATELLIER e DURUPT. Congr. Franç. de chir., 1933.
ZIEGEL. The Medical Record, 1913, 25.
ZONDEK. Münch. Med. Woch., 1919, n. 25 e 1920, p. 1317.
ID. Deut. Med. Woch., 1929, I, 3 e 1930, IX, 28.
ID. Klin. Woch., 1931, p. 964.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Rene ed ipertensione arteriosa.

Dott. M. PIROLLI.

La genesi dell'ipertensione arteriosa nel corso delle nefriti non è ancora ben delucidata, nonostante le innumerevoli ricerche sperimentali di una lunga serie di studiosi dalla metà del secolo scorso ad oggi.

Le teorie più diverse, meccaniche, umorali, chimiche, renali ed extrarenali sono state emesse e sostenute per essere subito abbandonate, spesso dagli stessi autori, perchè nessuna scevra da critiche e confortata unanimemente dai risultati di laboratorio o dall'osservazione clinica.

Traube, per primo, tentò una spiegazione invocando la pletora sanguigna a fondamento della iperpiesi nefrogena, pletora derivante, secondo l'A., e dalla diminuita secrezione urinaria e dal difficultato deversarsi del sangue dal sistema arterioso nel sistema venoso e ciò per la lesione glomerulare, costante nelle affezioni renali con ipertensione. Ma bastò l'osservazione clinica della poliuria nefrosclerotica e la dimostrazione sperimentale di Conheim e Lictheim dell'indipendenza della pressione arteriosa da ogni sovraccarico di liquido nel sistema circolatorio, perchè tale teoria fosse presto abbandonata.

Caduta anche l'altra teoria meccanica, che attribuiva l'ipertensione all'ostacolo, dato dalle lesioni vascolari, per il normale deflusso del sangue nel distretto circolatorio renale, sulla base dei lavori di Bergmann e Tigerstedt, di Bingel e Claus si invocò la teoria umorale, che riconosceva nel rene una speciale sostanza, denominata da Frank «renina», capace di elevare la pressione arteriosa più durevolmente, benchè più lentamente ed in minor grado dell'adrenalina. Però, essendo le ricerche positive poco probative e non potendosi ammettere nel rene normale una sostanza ipertensiva in aumento nell'organo leso, anche tale teoria prettamente umorale fu ritenuta insoddisfacente ed allora si tentò lo studio di probabili sostanze ipertensive, assenti nel rene normale, ma derivanti dalla disintegrazione del tessuto renale e le ricerche di un folto gruppo di AA. sembrarono portare a convalidare il concetto delle «nefrolisine» di Ascoli. Ma argomentazione decisiva contraria a tale dottrina fu la nozione clinica della mancanza assoluta di iperpiesi proprio nelle lesioni degenerative del rene con maggiore distruzione degli elementi renali.

Si passò così, gradatamente, al campo chimico e l'attenzione fu rivolta alla possibile azione ipertensiva o sensibilizzante ad ipertensivi di sostanze varie, specialmente derivanti dal ricambio proteico e trattenute in circolo per l'insufficienza dell'emuntorio renale. Fu così trovato che molte delle

sostanze incriminate, come la creatina e la creatinina, l'acido ippurico, ecc. hanno realmente negli animali azione pressoria anche notevole (Backmann), ma anche tale concetto non fu possibile ammettere perchè clinicamente è dimostrato che esse non aumentano o aumentano molto tardi e soltanto negli stadi finali della nefrite cronica ed in ogni caso non esiste assoluta corrispondenza tra aumento della pressione arteriosa ed aumento di esse.

Ceelen, avendo dimostrato in cinque casi di nefropazienti, da lui studiati, evidenti alterazioni istologiche nella regione bulbo-pontina, emise una teoria nervosa, per cui il centro vasomotore viene stimolato dalle sostanze tossiche ritenute nella malattia renale. Le ricerche di Condorelli, che ottenne aumento della pressione arteriosa in cani, i cui reni venivano meccanicamente stimolati con la compressione digitale, sono buona conferma della teoria nervosa, ma ancora oggi questa non può essere accettata senza riserve e senza l'appoggio di ulteriori studi e ricerche, perchè scarsi ed incompleti sono i reperti di Ceelen mentre i risultati sperimentali di Condorelli non sono stati confermati dall'Antognetti.

Non potendosi così spiegare con la sola lesione renale l'ipertensione arteriosa nelle nefriti, gli AA. si videro costretti ad esulare dal campo strettamente renale ed a rivolgere la loro attenzione ad altri organi, che, secondariamente lesi nella loro funzione, potessero influenzare la pressione arteriosa generale.

Così Senator ammise funzioni vicarianti dei surreni e dell'ipofisi e Vaquez e Ambard pensarono ad un ipersurrenalismo da sostanze urinarie trattenute, mentre Volhard, ammettendo a base della nefrite acuta uno spasmo arteriolare renale, suppose che allo spasmo stesso tenga dietro un riflesso per cui si abbia un eccitamento dello splancnico con vasocostrizione e conseguente iperadrenalinemia, cui seguirebbe vasocostrizione generale ed ipertensione.

Ma i reperti istologici non hanno confermato costantemente una iperplasia surrenale e nei casi positivi è stata riscontrata una iperplasia interessante la corticale e non la midollare dei surreni, come invece era da attendersi.

Negative sono state anche le ricerche tendenti a dimostrare un aumento di iperadrenalina nei surreni e negative sono state le dicerche di eventuale iperadrenalinemia sia nel circolo venoso che arterioso (Hess ed Eppinger), (come poteva dubitarsi in seguito agli studi di Hess, che iperadrenalinemia vi sia ma non nel sangue venoso, potendo questa sostanza essere decomposta al livello dei capillari).

Messo in dubbio l'intervento dei surreni o per lo meno una iperadrenalino-secrezione si fu costretti ad ammettere una lesione primaria nel compo vascolare generale con lesione secondaria del distretto renale. Gull e Sutton vollero riconoscere come lesione primaria una speciale lesione anatomica delle arteriole, denominata da essi « fibrosi arterio-capillare » e Kylin metteva a fondamento della sindrome vascolo-renale una « capillaropatia diffusa » con controzione arteriolare riflessa.

Per Ricker la causa prima della malattia renale deve riportarsi ad una turba dell'innervazione vasale, capace di indurre una costrizione delle piccole arterie con dilatazione da stasi dei capillari. A questo disordine circolatorio sarebbe da attribuire la glomerulo-nefrite ed alla costrizione arteriolare generale l'ipertensione concomitante.

Volhard, dopo avere rigettato la teoria iperadrenalinemica, per la negatività dei dati sperimentali e clinici, sopra ricordati, ammette l'ipertensione dovuta non alla malattia renale per se stessa ma alla vasocostrizione generale contemporanea alla vasocostrizione renale, causa della glomerulonefrite.

Ma, a parte le critiche specifiche che si possono fare a ciascuna di queste teorie, dette extrarenali, perchè non sempre sono state riscontrate lesioni capillari e mai lesioni arteriolari specifiche, generalizzate e primitive, come ammettono gli autori a fondamento e spiegazione dell'ipertensione, queste stesse teorie incontrano difficoltà ad essere accettate sia per la nozione pratica acquisita che, intervenendo direttamente sul rene o con la decapsulazione o con la anestesia dello splancnico, si provoca una caduta della pressione arteriosa, anche notevole, sia perchè con esse male si spiegherebbe l'ipertensione, che, costantemente, accompagna il rene policistico e quella che si osserva nelle lesioni renali sperimentali o quella, che, a volte, si può riscontrare nelle lesioni renali di altra natura, come negli infarti renali, nella necrosi da sublimato ed anche nella tubercolosi renale. Morlock e Horton, infatti, in una loro recente statistica riportano di aver trovato su 346 casi di tubercolosi renali una pressione arteriosa normale nel 76 % di casi e nel 22 % di casi una pressione aumentata fino a 140 mm.

Molti esperimenti, inoltre, stanno a dimostrare che il rene giuoca una parte primaria nella genesi dell'ipertensione. Trascurando i risultati positivi degli esperimenti fatti con l'asportazione graduale di gran parte del tessuto renale, ricorderò quelli di Katzenstein, che potette dimostrare come la stenosi di ambedue le arterie renali induce un aumento della pressione più o meno elevato e anche abbastanza prolungato, e quelli di Bittorf che, all'iniezione nel circolo renale di emulsione di olio puro o bismutato, vide seguire un aumento della pressione fino al doppio dei valori iniziali, aumento che si verificava anche se l'iniezione veniva preceduta dalla sezione dello splancnico.

Le ricerche di questi AA. non ebbero consenso perchè non furono confermate da Senator e Alwens e perciò, cadute in obblio, sono state trascurate fino ad oggi.

Recentemente, però, Goldblatt e collaboratori hanno ripetuto, con tecnica originale, gli esperimenti con stenosi graduale e progressiva delle arterie renali e riferiscono di avere ottenuto, costantemente, in tutti gli animali trattati una ipertensione elevata e duratura, senza segni apprezzabili di alterazione della funzionalità renale. Tale ipertensione, così ottenuta, si verifica anche dopo surrenectomia ed è ugualmente prolungata, benchè di minor grado. Secondo Goldblatt, inoltre, l'ischemia renale progressiva apporta una elevazione della pessione arteriosa anche dopo escissione della porzione toracica dei nervi splancinici e dei quattro gangli simpatici inferiori. Dai risultati dei suoi lavori Goldblatt così conclude: « nei cani, l'estirpazione della porzione toracica dei nervi splancnici e dei quattro gangli simpatici inferiori *non previene, non cura o non diminuisce* permanentemente ed in alcun modo la ipertensione renale sperimentale prodotta con ischemia renale ».

Utile aggiungere che questo autore instituì, parallelamente, ricerche di controllo e a tale scopo stenosò con eguale tecnica, progressivamente, l'arteria splenica e le arterie femorali e non osservò mai modificazioni della pressione arteriosa generale, modificazioni che si ottenevano subito, invece, nello stesso animale quando venivano stenosate le arterie renali. La nessuna

influenza sulla pressione arteriosa della esclusione di territori vascolari, anche estesi, del resto, non è un fatto nuovo, perchè mai Ludwig e Thiry e Litten videro modificarsi la pressione dopo la legatura delle arterie femorali nè mai Munzel osservò modificazioni di essa dopo allacciatura di tutti i rami arteriosi dell'addome.

I risultati ottenuti da Goldblatt sono ampiamente confermati da molti autori, che hanno ripetuto gli esperimenti, seguendo la tecnica suggerita dallo studioso americano.

Ipertensioni elevate e durevoli hanno ottenuto con la stenosi progressiva delle arterie renali Vood e Cash ed Elaut, il quale riferisce di aver riscontrato valori pressori perfino doppi di quelli iniziali.

Agli stessi risultati sono pervenuti con i loro esperimenti Govaerts e Dicker.

È inoltre da notare che sia Goldblatt che gli autori suddetti non hanno mai osservato negli animali in esperimento le modificazioni pressorie accompagnarsi a segni di alterata funzionalità renale. Quando la compressione delle arterie renali era graduale e progressiva sia l'azotemia che la creatinemia e la prova della fenolsulfoneftaleina rimanevano nei loro limiti fisiologici, mentre iperazotemia, ipercreatinemia con diminuzione progressiva, sino alla morte, della prova della fenolsulfoneftaleina e dell'eliminazione ureica si osservava costantemente negli animali in cui la stenosi arteriosa veniva provocata bruscamente.

Le ricerche di questi autori, a nostro avviso, sono oltremodo interessanti perchè ridanno al rene un posto primario nella genesi dell'ipertensione, posto che negli ultimi tempi, come si è ricordato, si è cercato di disconoscere assegnandolo ora all'ipofisi ed al surrene ora ad una lesione arteriolare generalizzata, primaria, o a vasocostrizione arteriolare diffusa. Questi esperimenti, infatti, mentre stabiliscono che l'alterazione della normale circolazione arteriosa renale è sufficiente per se stessa ad indurre una ipertensione notevole e permanente, indipendentemente da qualsiasi altro intervento o lesione del sistema vasale generale, pur escludono ogni influenza sia dei surreni che del sistema nervoso nell'ipertensioni nefrogeni, perchè elevazioni pressorie si ottengono ugualmente con la stenosi arteriosa renale anche dopo surrenectomia e dopo l'estirpazione dei nervi splancnici e dei quattro gangli simpatici inferiori, come ha ottenuto Goldblatt e più sopra abbiamo riferito. Inoltre la conservata buona funzionalità renale, da tutti riscontrata, esclude la possibilità che le modificazioni pressorie possano essere dovute a sostanze abnormi trattenute in circolo ad azione ipertensiva, e, d'altra parte, gli esperimenti di controllo, di Goldblatt, anche senza voler tener conto dei precedenti di Ludwig, assicurano che l'ipertensione, in tal modo ottenuta non sia da imputarsi ad un possibile riflesso compensatorio da parte del sistema circolatorio per vincere l'ostacolo indotto in un suo distretto, perchè nessuna modificazione pressoria si avvera quando la stenosi viene praticata in altri territori vascolari, anche estesi, come l'arteria splenica e le arterie femorali.

Per la spiegazione di tali risultati sperimentali neppure si può ritornare al concetto delle « nefrolisine » di Ascoli, perchè dagli esami istologici di reni degli animali studiati, dopo protratta ischemia, mai sono state messe in evidenza lesioni a tipo degenerativo, ma soltanto atrofiche.

Per tali considerazioni soltanto una spiegazione ci pareva essere ammis-

sibile: si sarebbe, cioè, potuto pensare che il rene tra le sue funzioni ne possegga una a secrezione interna, che abbia influenza sulla tonicità vasale generale, ma che tale azione *non sia a tipo ipertensivo*, come hanno sempre ammesso i sostenitori della teoria umorale (Bergmann e Tigerstedt, Vincent e Sheen, Crosmarie, Bingel e Straus), fondandosi sulla scarsa proprietà ipertensiva degli estratti renali, non potendosi ammettere che tale azione aumenti durante l'ischemia dell'organo, ma *piuttosto a tipo ipotensivo* in modo che scomparendo o diminuendo nel circolo, per la diminuita secrezione conseguente all'ischemia si abbia una ipertensione da vasocostrizione generale per il prevalere delle sostanze ad azione adrenalinosimile.

Si sarebbe potuto pensare, inoltre, che il rene non secreghi una sostanza per se stessa ipotensiva, ma frenatrice, regolatrice dell'azione dell'adrenalina, si che questa, pur rimanendo in quantità fisiologiche nel sangue nel corso delle lesioni renali ipertensive, abbia un'azione vasocostrittrice più accentuata per la mancanza o diminuzione in circolo di quella.

Con i nostri esperimenti ci proponevamo di saggiare, quindi, se il rene normale abbia una proprietà secretiva ipotensiva e a tale scopo non abbiamo creduto opportuno esperimentare con gli estratti renali, ritenendo i risultati che si sarebbero potuti ottenere con essi, di dubbio valore e ciò sia se si fosse messo in evidenza un'azione ipertensiva, perchè presentemente è noto che, con speciali accorgimenti nella preparazione, qualsiasi estratto di qualsiasi organo possiede un'azione ipertensiva, sia nel caso che si fosse riscontrata un'azione ipotensiva, potendo questa essere attribuita a sostanze istaminosimili, che generalmente si rinvengono in quasi tutti gli estratti degli organi più svariati.

Abbiamo creduto, perciò, più adatto esperimentare col seguire la tecnica adoperata già da Bergmann e Tigerstedt, iniettando, cioè, per via endovenosa quantità variabili di plasma o di siero di sangue prelevato dalle vene renali di animali della stessa specie.

Questi AA., con tale metodo, ottennero in due cani rilevanti elevazioni della pressione arteriosa, ma questo dato non fu confermato dalle ricerche di controllo instituite da Lewandowski. L'autorità, però, dei primi due ricercatori, con la loro asserzione ci autorizzava a ripetere gli esperimenti seguendo la tecnica da loro adottata, semplice e fisiologica, ma variando la quantità di plasma o di siero iniettato, potendosi dubitare, anche in caso positivo, che l'azione ipertensiva da essi riscontrata non sia realmente fisiologica, perchè è noto ed universalmente accettato che qualsiasi azione ormonica, sperimentalmente, può risultare qualitativamente opposta a seconda delle quantità dell'ormone adoperato, come può accadere per esempio con l'adrenalina.

A completamento degli esperimenti, poi, abbiamo voluto studiare se il rene pur non intervenendo direttamente sulla regolazione della pressione arteriosa, secregando sostanze nettamente ipotensive, intervenga, invece, con la secrezione di sostanze inibitrici dell'azione adrenalinica e perciò in un terzo gruppo di animali abbiamo studiato il comportamento della pressione arteriosa dopo iniezione endovenosa di quantità minime di adrenalina, quantità capaci di provocare modica ipertensione, diluite in siero di sangue periferico e quindi il comportamento della pressione stessa dopo iniezione endovenosa delle stesse quantità di adrenalina diluite in siero di sangue prelevato dalle vene renali.

Tecnica. — Ad un cane in anestesia morfino-eterea mettevamo allo scoperto un rene, attraverso una larga incisione dello strato muscolare, parallela alla colonna vertebrale. Si liberava l'organo dalla capsula adiposa che lo circonda e quindi con cautela veniva tirato fuori e trattenuto con modica pressione in una pezza laparatomica con soluzione fisiologica tiepida. Si isolava l'ilo e si metteva allo scoperto la grossa vena renale. Questa veniva completamente isolata e ci si assicurava che non ricevesse rami affluenti specialmente dai surreni, cosa che noi non abbiamo mai riscontrato. Legata la vena, solidamente, alla sua estremità prossimale per evitare il reflusso di sangue dalla vena-cava inferiore ed accertatici di nuovo che ad essa non provenisse sangue da altri territori la si pungeva con un grosso ago da salasso ed attraverso un lungo tubo di gomma innestato all'ago stesso il sangue veniva raccolto in adatto recipiente.

Superfluo avvertire che si procedeva sempre ed in tutto sterilmente.

Quando si era raccolta una quantità sufficiente, in genere 300-350 cc., si pinzettava la vena, si estraeva l'ago ed il rene veniva rimesso in sito. Quindi si procedeva al prelievo del sangue destinato alle prove di controllo. Nello stesso animale si isolava la vena femorale e con ago da salasso sterile veniva aspirato quanto più sangue era possibile: in genere altri 200-250 cc. Il sangue raccolto e tenuto in recipiente sterile veniva messo in ghiacciaia e quivi tenuto almeno 24 ore prima di essere adoperato e ciò per eliminare la possibile presenza di adrenalina, perchè è noto che questa nel sangue, tenuto in tali condizioni, nello spazio di tempo suddetto, viene distrutta.

Si procedeva, quindi, alla seconda parte dell'esperimento.

Si prendeva un cane di media taglia, in genere di 14-15 Kg. e lo si anestesizzava con cloralosio per via endovenosa, in ragione di gr. 0,1 per Kg. di peso corporeo. Naturalmente tale iniezione endovenosa di cloralosio era preceduta da iniezione sottocutanea di morfina. Ad anestesia completa, col solito metodo, si isolava una carotide e la giugulare esterna dell'opposto lato.

Quindi si incannulava la carotide preparate e si innestava con un manometro a mercurio. Se le oscillazioni di 2° ordine erano troppo ampie ed irregolari da disturbare la lettura si applicava la respirazione artificiale con pompa ritmata, dopo tracheotomia e incannulamento tracheale.

Dopo una sufficiente registrazione della pressione normalizzata in tali condizioni si iniettavano nella giugulare esterna 20 cc. di siero o plasma di sangue periferico, usato come controllo e dopo uno spazio di tempo sufficiente (8-10 minuti) si iniziava ad iniettare il siero od il plasma di sangue prelevato dalle vene renali, in dosi frazionate di 20 cc. per volta fino ad una quantità complessiva di 100 cc.

In un terzo gruppo di cani abbiamo saggiato per tentativi quale fosse la dose minima che, iniettata nella giugulare esterna, fosse capace di provocare una ipertensione di modico grado. La dose da noi trovata fu di cc. 0,01 di adrenalina al millesimo. Tale dose in una prima prova veniva diluita in 20 cc. di siero di sangue periferico, adoperato come controllo, ed iniettata nella giugulare esterna precedentemente preparata e quindi dopo che la curva della pressione arteriosa era tornata al normale si ripeteva l'introduzione della stessa quantità di adrenalina diluita con siero o plasma di sangue prelevato dalle vene renali.

Esperimenti con il plasma.

Caso I. — Cane di sesso femminile. Peso Kg. 13. Respirazione artificiale. Narcosi cloralosica.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	122
»	minima	108
»	differ.	14
»	media	115

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di plasma controllo:

Pressione	massima	124
»	minima	108
»	differ.	16
»	media	116

Pressione arteriosa prima dell'introduzione del plasma renale:

Pressione	massima	122
»	minima	108
»	differ.	14
»	media	115

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di plasma renale:

Pressione	massima	125
»	minima	108
»	differ.	17
»	media	116

Caso II. — Cane di sesso femminile. Peso Kg. 11. Narcosi cloralosica. Respirazione artificiale.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	98
»	minima	78
»	differ.	20
»	media	88

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di plasma controllo:

Pressione	massima	100
»	minima	80
»	differ.	20
»	media	90

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di plasma renale:

Pressione	massima	100
»	minima	77
»	differ.	23
»	media	88

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di plasma renale:

Pressione	massima	102
»	minima	79
»	differ.	23
»	media	90

Esperimenti con il siero.

Caso I. — Cane di sesso maschile. Peso Kg. 16. Narcosi cloralosica. Respirazione artificiale.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	118
»	minima	84
»	differ.	34
»	media	101

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo:

Pressione	massima	119
»	minima	84
»	differ.	35
»	media	101,5

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di 20 cc. di siero renale:

Pressione	massima	118
»	minima	85
»	differ.	33
»	media	101

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero renale:

Pressione	massima	120
»	minima	82
»	differ.	38
»	media	101

Caso II. — Cane di sesso maschile. Peso Kg. 13. Narcosi cloralosica.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	98
»	minima	75
»	differ.	23
»	media	87

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo:

Pressione	massima	100
»	minima	76
»	differ.	24
»	media	88

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	100
»	minima	74
»	differ.	87
»	media	87

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	104
»	minima	74
»	differ.	30
»	media	89

Caso III. — Cane di sesso femminile. Peso Kg. 11. Narcosi cloralosica. Respirazione artificiale.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	80
»	minima	66
»	differ.	14
»	media	73

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo:

Pressione	massima	81
»	minima	66
»	differ.	15
»	media	73

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	80
»	minima	66
»	differ.	14
»	media	72

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	80
»	minima	68
»	differ.	12
»	media	74

Caso IV. — Cane di sesso maschile. Peso Kg. 12. Narcosi cloralosica.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	84
»	minima	64
»	differ.	20
»	media	74

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo:

Pressione	massima	84
»	minima	62
»	differ.	22
»	media	73

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	84
»	minima	62
»	differ.	22
»	media	73

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	86
»	minima	62
»	differ.	24
»	media	74

Caso V. — Cane di sesso maschile Peso Kg. 15. Narcosi cloralosica.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	104
»	minima	86
»	differ.	18
»	media	95

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo:

Pressione	massima	105
»	minima	86
»	differ.	19
»	media	95,5

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	105
»	minima	86
»	differ.	19
»	media	95

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di siero renale:

Pressione	massima	106
»	minima	86
»	differ.	20
»	media	96

Esperimenti fatti con l'adrenalina diluita in siero.

Caso I. — Cane di sesso femminile. Peso Kg. 11. Narcosi cloralosica. Respirazione artificiale.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	80
»	minima	60
»	differ.	20
»	media	70

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 20 cc. di siero controllo e 0,01 adrenal.:

Pressione	massima	105
»	minima	70
»	differ.	35
»	media	84

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di adrenalina e siero renale:

Pressione	massima	.....	82
»	minima	.....	60
»	differ.	.....	22
»	media	.....	71

Pressione arteriosa dopo l'introduzione dell'adrenalina e siero renale:

Pressione	massima	.....	105
»	minima	.....	70
»	differ.	.....	35
»	media	.....	84

Caso II. — Cane di sesso maschile. Peso Kg. 12. Narcosi cloralosica. Respirazione artificiale.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	.....	90
»	minima	.....	72
»	differ.	.....	18
»	media	.....	81

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 0,01 di adrenalina con 20 cc. siero renale:

Pressione	massima	.....	120
»	minima	.....	74
»	differ.	.....	46
»	media	.....	97

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di adrenalina con siero renale:

Pressione	massima	.....	92
»	minima	.....	72
»	differ.	.....	20
»	media	.....	82

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 0,01 di adrenalina con 20 cc. siero renale:

Pressione	massima	.....	122
»	minima	.....	76
»	differ.	.....	46
»	media	.....	99

Caso III. — Cane di sesso maschile. Peso Kg. 13. Narcosi cloralosica.

Pressione arteriosa all'inizio dell'esperimento:

Pressione	massima	.....	110
»	minima	.....	65
»	differ.	.....	45
»	media	.....	87

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 0,01 adrenalina con 20 cc. siero controllo:

Pressione	massima	.....	145
»	minima	.....	90
»	differ.	.....	55
»	media	.....	117

Pressione arteriosa prima dell'introduzione di adrenalina con siero renale:

Pressione	massima	.....	113
»	minima	.....	66
»	differ.	.....	47
»	media	.....	89

Pressione arteriosa dopo l'introduzione di 0,01 adrenalina con 20 cc. siero renale:

Pressione	massima	.....	145
»	minima	.....	88
»	differ.	.....	57
»	media	.....	117

Per attenerci alla tecnica di Bergmann e Tigerstedt, che asserirono aver riscontrato ipertensione in due cani in cui avevano iniettato per via endovenosa del plasma di sangue prelevato dalle vene renali, abbiamo anche noi iniziato con l'iniettare nella giugulare esterna dell'animale in studio del plasma di sangue « renale », fino a 40 cc., ma non avendo ottenuto modificazioni pressorie di sorta ci siamo limitati a due casi soltanto ed abbiamo proseguito gli esperimenti adoperando il siero e ciò per varie considerazioni.

Si è pensato che se secreto ormonico vi fosse stato, questo avrebbe dovuto trovarsi in minime quantità, fortemente diluito nel sangue defluente dai reni e quindi per rilevarne l'azione si era obbligati ad adoperare grandi quantità di sangue. In tal caso ci è parso preferibile l'uso del siero a quello del plasma sia perchè in tal modo ci era consentito iniettare una massa liquida minore con concentrazione uguale se non maggiore dell'ipotetico ormone e sia per attenuare, di molto, l'azione non trascurabile della viscosità del liquido iniettato sulla pressione arteriosa, viscosità che dagli studi di Denning e Watson e Gullbring sappiamo essere in diretto rapporto più che con la costituzione biochimica con la composizione morfologica del sangue.

Come sopra si è detto, si iniziava con l'iniettare 20 cc. di siero di sangue periferico, come controllo e quindi, dopo qualche minuto si comin-

ciava ad iniettare il siero in esame a dosi frazionate di 20 cc. per volta fino alla dose complessiva di 100 cc. per ciascun animale.

In nessun caso, anche dopo quantità di siero così rilevanti, corrispondenti al 10-11 % della massa sanguigna totale degli animali in esame, quasi tutti di media taglia, abbiamo notato modificazioni anche minime a carico delle varie pressioni.

Altrettanto negative sono state le prove per saggiare eventuali azioni di inibizioni del siero « renale » sull'azione ipertensiva adrenalinica.

Le prove fatte addizionando la dose minima di adrenalina trovata sufficiente a provocare, per via endovenosa, modica ipertensione, con 20 cc. di siero di sangue prelevato dalla vena renale ci hanno dato valori perfettamente uguali a quelle fatte di controllo diluendo la stessa dose minima di adrenalina al millesimo in 20 cc. di siero di sangue periferico.

Nessuna sensibile differenza sia nel grado che nella durata dell'ipertensione adrenalinica e sia sull'ampiezza delle oscillazioni. Sia nelle prime che nelle seconde prove, dopo un tempo variabile da 3-5 minuti la curva grafica riprendeva la sua forma, ampiezza ed altezza.

In conclusione i nostri risultati completamente negativi mentre non confermano gli esperimenti di Bergmann e Tigerstedt, per noi, escludono qualsiasi influenza del rene sulla pressione arteriosa almeno per via ormonica, ammessa a spiegazione dell'ipertensione arteriosa da ischemia renale, riscontrata da Goldblatt ed indipendente, secondo Goldblatt stesso e secondo gli autori che hanno tale ipertensione sperimentale confermata, da riflessi nervosi, da intervento dei surreni e non attribuibile ad insufficienza renale per l'assenza costante dei segni dell'insufficienza e per l'assoluta mancanza di ritenzione di sostanze ad azione pressoria.

Evidentemente altre spiegazioni merita tale ipertensione renale sperimentale e soltanto ulteriori studi e ricerche potranno contribuire a chiarire tale interessante problema.

RIASSUNTO.

L'A., nell'intento di saggiare se il rene per via ormonica possa influenzare la pressione arteriosa generale sia direttamente che indirettamente rafforzando od inibendo la proprietà ipertensiva dell'adrenalina, ha studiato il comportamento della pressione arteriosa nei cani dopo iniezioni endovenose di siero o di plasma di sangue prelevato dalle vene renali di animali della stessa specie.

Nessuna modificazione della pressione arteriosa, in tal modo, l'A. ha potuto mettere in evidenza come nessuna modificazione dell'ipertensione adrenalinica ha osservato iniettando per via endovenosa minime quantità di adrenalina diluita in siero o plasma di sangue prelevato dalle vene renali di animali della stessa specie.

BIBLIOGRAFIA.

1. ALWENS. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1910, 98.
2. ANTOGNETTI. *Le ipertensioni arteriose.* Vallardi, 1930.
3. ASCOLI. *Vorlesung über Urämie*, Iena, 1903.
4. BERGMANN. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1921, 135.
5. RÉNARD H. e FELIX-PIERRE MERKLEN. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 23 nov. 1934, 1517-1528.
6. BERGMANN e TIGERSTEDT. Skand. Arch. f. Phys., 1898, 7, 223.
7. BINGEL e STRAUSS. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1910, 96, 476.

8. SEELEN. Berl. Klin. Woch., 1917, 4.
9. CONDORELLI. Annali di Clinica Medica, a. 16.
10 CONHEIM e LICTHEIM. Virch. Arch., 1877, 69.
11. DENNING e WATSON. Proc. of phys. Royal Soc., 1906, 78.
12. ELAUT. Société de Biologie, 28 marzo 1936, 127.
13. FRANK. Berl. Klin. Woch., 1911, 14.
14. ID. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1911, 103.
15. GOLDBLATT H., I. LINCH, HANZAL e W. SUMMRVILLE. Journ. of exp. medic., 1934, n. 59, 347.
16. GOLDBLATT, GROSS, JEROME, HANZAL e RAMON. The Journ. of exp. medicine, 1937, n. 11, 233.
17. GULL e SUTTON. Medic. chirurg. transact., 1872, 55.
18. HESS. Munch. Med. Woch., 1907.
19. KATZENSTEIN. Virch. Arch., 182.
20. FYLIN. *Die Hypertoniekrankheiten*. Berlin, 1926, Springer.
21. LUDWIG e THIRY. Wien. Akad. Sitzungsber, 1864.
22. MUNZEL. Wien. Klin. Woch., 1910, 38.
23. PENDE N. Rivista ospedaliera, ottobre 1936, vol. XXVI, n. 10.
24. MORLOCK e HORTON. Amer. j. med. Sci., 189-803, 1935.
25. RICKER. *Snlerose und Hypertonie der innervierten arterien*. Berlin, 1927.
26. SHAW. Lancet, 1906.
27. TIGERSTEDT. Die Physiologie des Kraislaufes, 1923, Berlin und Leipzig.
28. TIGERSTEDT e JOHANSSON. Sknd. Arch. f. Phys., 1889.
29. TRAUBE. *Ueber der Zusammenhang von Herz u. Nieren Krankheiten*, Berlin, 1856.
30. VAQUEZ Soc. med. des Hôpitaux de Paris, febbraio 1904.
31. VINCENT e SHEEN. Journ. of Phys., 1910, 577, 59.
32. VOLHARD. Verh. d. d. ges. inn. Med., 1923.
33. ID. Ztbl. f. inn. Med., 1920.
34. ID. Ztbl. f. inn. Med., 1927.
35. ID. Aerztlich Fortbildungskurs in Bad Nauheim, 1926.
36. VOOD e CASH. Journ. of clinical investigation, 1936, 15, 542-547.

STUDI RIASSUNTIVI

Il valore dei rapporti tra cancro e colesterolo per la patogenesi e la profilassi dell'affezione.

ALBERTO SALMON, lib. docente nella R. Università di Firenze.

S'ignora tuttora il *primum movens*, la causa fondamentale del cancro; sarebbe pertanto errato ed ingiusto se negassimo il valore dei risultati ottenuti dalle numerose ricerche cliniche e sperimentali che sono state praticate intorno a questa gravissima affezione; si è potuto ottenere negli animali grazie all'inoculazione di speciali sostanze chimiche, un cancro sperimentale, in gran parte analogo a quello umano; si conosce il metabolismo delle cellule cancerose, il loro modo di vivere, le cause che ne favoriscono o ne inibiscono lo sviluppo. I risultati di questi studî sono così importanti da legittimare la speranza che sia prossima la soluzione dell'angoscioso problema.

Se molto si è fatto per chiarire la patogenesi del cancro, poco o punto è noto riguardo alla sua profilassi, salvo per quella del cancro professionale da catrame, anilina, arsenico, ecc. I medici pratici ed il pubblico ignorano che esistano dei mezzi per difenderci da questa terribile affezione, che colpisce l'uomo nel pieno vigore intellettuale e fisico. Il principale scopo di questo mio lavoro, ispirato dal dolore di aver perduto per questa crudele malattia l'amatissima consorte, è precisamente quello di dimostrare che gli studî praticati sul cancro giustificano fin d'ora delle norme profilattiche im-

portantissime, che possono riuscire preziose per la difesa contro l'affezione e che meriterebbero di essere da tutti conosciute.

Le attuali nozioni sul cancro.

L'affezione colpisce particolarmente le popolazioni europee, americane, in grado notevolmente minore quelle asiatiche, africane, soprattutto i selvaggi. In Europa ne sono prevalentemente colpite le popolazioni nordiche anglo-sassoni, assai meno quelle mediterranee.

Il tessuto canceroso appare costituito da componenti azotati e da idrocarburi, in special modo da una serie di idrocarburi aromatici policiclici, che si constatano anche negli ormoni estrogeni (follicolina, ormoni testicolari), nella colesterina, in alcune vitamine, contenenti tutti un sistema fenantrenico (Kennaway, Cook, Hieger).

Dal catrame si ottengono sperimentalmente alcuni idrocarburi (1-2 benzopirene) che iniettati negli animali, determinano lo sviluppo di epiteliomi, di sarcomi, aventi la medesima evoluzione dei tumori maligni dell'uomo. Si osserva nel tessuto canceroso un aumento di colesterina di potassio, di acido lattico, una diminuzione di calcio, di fosforo, di glutatione, di colina, di magnesio (Schrumpf-Pierron). Il metabolismo delle cellule cancerose ha dei caratteri speciali, si compie anche in assenza di ossigeno; le cellule consumano il glicogeno in stato anaerobico, producono un forte aumento di acido lattico; il loro ricambio presenta una stretta analogia coi processi fermentativi; s'invocano nel tessuto canceroso enzimi, anticorpi, speciali antigeni. Il metabolismo del tessuto canceroso si distingue soprattutto da quello normale per la glicolisi anaerobica, per l'elevata proteolisi e per la scarsezza dei processi ossidativi; esso, per tali caratteri, si riavvicina al metabolismo delle cellule embrionali, le quali ugualmente presentano una rapida proliferazione e consumano il glicogeno in mancanza di ossigeno. Di qui la teoria di Cohnheim-Durante, secondo la quale il cancro sarebbe dovuto al risveglio di germi embrionali aberranti; tesi che trova consenzienti numerosi autori. Appare certamente stabilito che l'agente oncogeno si fissa con predilezione nelle cellule embrionali (Pentimalli). Fichera, Carrel e Thesauro ottennero sperimentalmente negli animali con l'innesto embrionale un transitorio accrescimento dei tessuti, la proliferazione delle cellule epiteliali. Per renderci ragione della rapida proliferazione del tessuto canceroso, della sua particolare tossicità per l'intero organismo, s'invoca un virus non bene definito, che sarebbe per alcuni autori (Beclère, Leriche, De Martel) di natura vivente, per la pluralità di essi di natura puramente chimica, non·vivente. Questa sostanza chimica, avente origine nella cellula stessa cancerosa (Rondoni), è ritenuta da molti autori un prodotto dell'anormale metabolismo delle sterine, da altri un prodotto di degradazione proteica.

Prima di esaminare la patogenesi dell'affezione, ricordiamo le principali cause che favoriscono od ostacolano lo sviluppo del cancro. È pressochè unanime la convinzione che esista una disposizione generale, costituzionale di alcuni soggetti a quest'affezione (Dietrich). Questa evolve sopra un terreno organico favorevole al suo sviluppo; lo dimostra chiaramente il fatto che il cancro non colpisce in eguale misura tutte le popolazioni, ma predilige alcune di esse in determinate età. Un chirurgo francese innestò un frammento d'epitelioma mammario d'una sua paziente nella mammella opposta ed ottenne la formazione d'un nodulo canceroso; innestò un altro frammento

del tumore stesso nella mammella propria e non osservò alcun attecchimento. In alcune famiglie sono numerosissimi i casi di cancro, in altre l'affezione è rarissima. Anche sperimentalmente si osserva che alcuni animali, ad es.: le cavie, sono refrattarî al cancro da catrame. L'eredità del cancro, ammessa da alcuni autori, è negata da Roussy, Lumière, Morpurgo, Lynch, Volterra, Reding, Luckard, Mumery, Argo, ecc., i quali ritengono che venga trasmesso non il germe del cancro, ma il terreno predisponente al suo sviluppo, analogamente all'artritismo, alla tubercolosi. L'età più favorevole allo sviluppo dell'affezione si aggira dal 5° all'8° decennio, per diminuire notevolmente di frequenza nella vecchiaia inoltrata; molte donne pertanto sono colpite da cancro mammario nella terza decade. Può affermarsi che il cancro aumenta a misura dell'età, risparmiando generalmente i bambini, i giovani, ed i vecchi oltre l'8ª decade.

I fattori endogeni hanno un notevole valore sullo sviluppo dell'affezione, particolarmente gli ormoni. Intimi sono i rapporti tra il cancro e la vita genitale. L'affezione colpisce spesso la donna nel periodo della menopausa, talora anche nella gravidanza, malgrado l'età ancora giovine delle pazienti (Lewin e Murray); segue non raramente al parto e all'allattamento. In casi più rari la gravidanza arrestò lo sviluppo di un cancro iniziatosi anteriormente (Haaland, Borrell); tale arresto, secondo Fichera, sarebbe condizionato dalla presenza del feto. Il cancro mammario ha spesso origine in una disfunzione delle ghiandole sessuali. Abbiamo prima rilevato che gli ormoni estrogeni, in specie la follicolina, sono dotati di proprietà cancerogene. La castrazione ovarica esercita spesso una azione inibitrice sul tumore mammario (Loeb, Cori, Murray), mentre l'innesto dell'ovaio ne accresce lo sviluppo. Jacqmin notò pertanto che la castrazione praticata prima o dopo la pubertà favorisce l'insorgenza del neoplasma. Questi risultati apparentemente discordanti tra loro possono chiarirsi per la considerazione che la castrazione da un lato sopprime gli ormoni estrogeni ad azione oncogena, dall'altro crea uno squilibrio ormonico, l'iperfunzione di alcune ghiandole endocrine (ipofisi, surrenali) che favoriscono, come più tardi vedremo, lo sviluppo dell'affezione.

Gli ormoni della preipofisi stimolano la proliferazione del cancro sperimentale. Sono frequenti gli epiteliomi ipofisarî nell'acromegalia, affezione strettamente legata all'iperfunzione della preipofisi. Il cancro sperimentale da catrame si arresta con l'asportazione dell'ipofisi. Numerosi autori ritengono che la maggiore frequenza del cancro dopo la castrazione o la menopausa sia in gran parte dovuta all'iperfunzione della preipofisi, che segue alla sospensione della funzione sessuale. Susman, Houston e Müller sono di avviso che gli estratti del lobo posteriore ipofisario, a differenza di quelli preipofisarî, inibiscono lo sviluppo dell'affezione. Gli ormoni tiroidei talora accentuano, più spesso inibiscono l'evoluzione della malattia. Gli ormoni surrenali ora attivano lo sviluppo del cancro sperimentale (Brancati, Stephen e Flaks, Fodor, Eros e Kunos), ora l'inibiscono (Arloing, Moret, Josserand, Badinard, Auler, Comsie, Baroni, Gibilisco). Karnicki osservò in numerose esperienze che gli ormoni surrenali hanno una netta azione cancerogena, e che la capsulectomia arresta lo sviluppo della malattia. Quest'operazione è stata effettuata in alcuni casi di cancro da Stephen e Flaks con scarsi risultati, poichè la capsulectomia bilaterale è incompatibile con la vita, quella unilaterale sopprime solo parzialmente la funzione surrenale. Gli estratti

splenici, in base a numerose esperienze, avrebbero un'azione inibitrice sull'accrescimento del tumore; Von der Hutter ha proposto, nella cura dell'affezione, l'irradiazione stimolante della milza. Gli animali smilzati presentano un facile attecchimento del cancro da catrame. Questi fatti sono attribuiti alla ricchezza della milza in tessuto reticolo endoteliale, ritenuto da numerosi autori una difesa contro il cancro. Un'azione oncolitica è attribuita al timo di Karnicki e da Frankel, i quali raccomandano ai cancerosi le deboli irradiazioni di questa ghiandola. Un'azione analoga è conferita al pancreas, all'insulina, al midollo osseo (Fodor, Eros e Kunos); Rosenstein e Kohler videro che gli estratti del midollo osseo inibiscono la formazione del cancro sperimentale. Anche gli estratti del tessuto connettivale, secondo Morton e Beers, sarebbero dotati delle medesime proprietà inibitrici. Vernoni e Ribbert opinano che il tessuto in parola eserciti una considerevole influenza sullo scambio del materiale di nutrizione delle cellule epiteliomatose. Una influenza inibitrice sul cancro viene attribuita al fegato, ricco anch'esso di tessuto reticolo endoteliale (Karnicki).

Fichera, che fu il primo a rilevare l'importanza degli organi a secrezione interna nella patogenesi del cancro, ritiene che quest'affezione sia il risultato della rottura d'un equilibrio oncogeno, dovuto alla prevalenza delle sostanze che accelerano lo sviluppo dell'epitelioma e al difetto di quelle che ne inibiscono la formazione; squilibrio strettamente legato ad un disordine del mezzo ormonale, del ricambio idro-carbonato e lipidico. L'A. dà particolare valore all'iperfunzione delle ghiandole sessuali, eccitanti l'attività oncogena ed al difetto funzionale degli organi ematopoietici (milza, midollo osseo), ricchi di tessuto reticolo endoteliale, inibitore della medesima attività. Uno squilibrio ormonico nel cancro è ugualmente ammesso da Murphy, Naamé, Cherry Little, Elsner, Borra, Melly, ecc.

Un notevole valore nella genesi dei tumori maligni deve accordarsi ai fattori esogeni; il loro sviluppo è favorito dai traumi, dagli stimoli irritativi, dalle affezioni croniche d'un dato viscere, ad es.: le gastriti, l'ulcera gastrica, ecc., da alcune sostanze tossiche: il catrame, il tabacco, l'arsenico, il torio. Le vitamine, particolarmente quella A e la B, accelerano lo sviluppo del cancro sperimentale. Si citano pertanto alcune esperienze dove lo sviluppo medesimo apparve favorito dalla carenza in vitamina A (Burrows, Saiki, Rohde, Erdmann). I raggi solari, quelli ultravioletti predispongono all'affezione. Roffo vide che il cancro della cute colpisce particolarmente le zone cutanee esposte al sole, e risparmia quelle coperte dagli indumenti. L'affezione si osserva particolarmente nelle persone a capelli biondi, a pelle molto sensibile; è più rara nei soggetti a tinta bruna. Studieremo poi i rapporti tra i cancri cutanei e l'ipercolesterinemia. I raggi Roentgen favoriscono ugualmente l'insorgenza dell'epitelioma della cute; è frequente il cancro dei radiologi. L'esercizio muscolare degli animali inibisce lo sviluppo del tumore sperimentale (Boigey). Un arresto dell'affezione fu osservata dopo forti febbri infettive: malaria (Loeffler, Abramovici), eresipela (Coley, De Gaetani, Reding, Czerny, Bolognini), vaiolo (Riffer, Kutzner), suppurazioni (Perrin). Mather ha descritto un caso d'epitelioma che scomparve dopo ripetute febbri malariche elevatissime. Talora l'affezione si attenuò dopo iniezioni di latte, determinanti l'ipertermia e un forte choc colloidale (Ducuing). Si vide la scomparsa di tumori maligni dopo laparatomie seguite da febbri molto elevate (i numerosi casi descritti di tumori maligni, migliorati in seguito a

febbri elevate, pongono il quesito se la piroterapia non possa costituire un efficace rimedio dell'affezione, in specie nei casi inoperabili). Sono assai più rari i casi in cui l'epitelioma insorse o si aggravò dopo i processi febbrili. Alcune infezioni, in specie la sifilide, favoriscono l'insorgenza del cancro; questa malattia colpisce spesso gli organi affetti da lue. La tubercolosi è ritenuta una condizione ostacolante lo sviluppo dei tumori maligni; è rara l'associazione tra le due affezioni.

I rapporti tra il cancro e il ricambio colesterinico il loro valore nella patogenesi dell'affezione.

Meritano di essere presi in speciale considerazione i rapporti tra il cancro e la colesterina: rapporti che, come ora vedremo, hanno una considerevole importanza sia per la patogenesi dell'affezione, sia per la sua profilassi.

Abbiamo prima osservato che il tessuto canceroso è costituito in gran parte da idrocarburi policiclici, aventi una notevole affinità chimica col colesterolo; le sterine contengono un sistema fenantrenico che è il principale agente cancerogeno; esse, sotto particolari influenze, liberano sostanze oncogene. Il tessuto canceroso è ricco di colesterina, per cui si altera notevolmente in esso il rapporto tra questa sostanza e i fosfatidi (Rondoni). Roffo ha osservato un aumento di colesterina nelle regioni colpite da lesioni precancerose; egli vide che i raggi solari, le irradiazioni ultraviolette determinano nelle zone cutanee irradiate un aumento di colesterina e l'insorgenza del cancro. L'azione oncogena del colesterolo irradiato è stata confermata da Mayneord e Roe, da Malczynski. Roffo vide che il sangue che esce dalle vene d'un organo colpito dall'affezione è meno ricco di colesterina di quella che entra per le arterie; un fenomeno analogo si osserva nell'uovo, dove la quantità di colesterina in esso contenuta diminuisce a misura che cresce l'embrione.

Questi fatti dimostrano che la colesterina rappresenta un elemento necessario per la formazione del tessuto canceroso e di quello embrionale. Si è anche osservato che la colesterina è particolarmente abbondante nei tumori maggiormente maligni e ha un notevole valore prognostico (Bierich e Lang). La colesterina, afferma il Brancati, accelera non solo la proliferazione dei tumori da innesto, ma anche quella del cancro da catrame. L'aumento di colesterina nei cancerosi è stato osservato anche nel sangue da Rondoni ed allievi, da Roffo, da Schümacher, da Vassiliadis e Sleenhoudt, da Taguet, da Peyrecave, ecc., e così pure nel liquido cerebro-spinale da Roffo e da Buchwald. Le iniezioni di colesterina praticate negli animali o la loro ipernutrizione con la medesima sostanza, favoriscono in essi l'attecchimento del tumore sperimentale da catrame (Watermann, Lu-Fu-Hua). L'ipercolesterinemia dei cancerosi diminuisce solo nel periodo terminale dell'affezione, nello stato cioè di cachessia. Si rilevi altresì che la bile, ricca di colesterina, ha un'azione oncogena; gli acidi biliari, ricchi anch'essi di colesterina, si trasformano in vitro in idrocarburi cancerogeni (Juster e Caillau, Boisseau).

Credo che abbia un notevole valore l'osservazione che il cancro colpisce particolarmente gli organi ricchi di colesterina, cioè le mammelle, il fegato, lo stomaco, l'intestino, le capsule surrenali, il midollo spinale, ecc. È altresì dimostrato che l'azione oncolitica rilevata nel sangue delle persone non cancerose si collega coi lipoidi; Freund, servendosi della reazione

Freund-Kaminer, notò dei cancerosi la presenza di sterine e di acidi grassi che neutralizzano le sostanze oncolitiche fisiologiche. Si ricordi infine che in questi pazienti è talora positivo, anche in assenza di sifilide, la reazione di Wassermann (Hirsfeld e Szowojonich), la quale è dovuta ad estratti lipoidei ed è attribuita da Sachs al contenuto lipoiditico del siero ed alla sua specifica reazione.

I rapporti infine tra il cancro e l'ipercolesterinemia trovano un'ottima conferma nel fatto che le cause che favoriscono lo sviluppo del cancro sono precisamente quelle che determinano l'ipercolesterinemia, mentre lo sviluppo in parola viene ostacolato dalle condizioni fisiologiche o patologiche legate all'ipocolesterinemia. La colesterina, è noto, aumenta nell'organismo col crescere dell'età, diminuendo solo nella vecchiaia inoltrata, e lo stesso può dirsi del cancro che colpisce l'uomo nell'età media e risparmia l'estrema vecchiaia. L'ipercolesterinemia è particolarmente frequente nell'età presenile, prediletta dal cancro; essa coincide spesso con un lieve grado di obesità, legata alla copiosa alimentazione o alla scarsa attività muscolare, determinante un difettoso consumo dei grassi. Anche il cancro professionale si osserva nell'età presenile. L'affezione colpisce particolarmente le popolazioni nordiche, la cui alimentazione è costituita in gran parte da carne, da grassi animali, da alimenti cioè ricchi di colesterina. L'innesto di tessuto cerebrale, ricco di colesterina, favorisce lo sviluppo del cancro sperimentale. L'affezione insorge non raramente durante la gravidanza e l'allattamento, nei quali è costante l'ipercolesterinemia. Essa colpisce la donna nella menopausa, che si accompagna di regola ad un notevole aumento di colesterina. La mia Consorte, affetta da un tumore maligno nell'addome, aveva precedentemente sofferto di calcolosi epatica, legata all'ipercolesterinemia, ad abuso di cibi colesterinici (cioccolata, torli d'uovo); prima di ammalarsi presentò alcune chiazze di psoriasi che numerosi autori (Lacroix, Lortat-Jacob, Ravaut, Joltrain, ecc.) pongono in stretto rapporto con l'ipercolesterinemia. La colesterina aumenta dopo la castrazione ovarica (Neumann, Hermann, Lowenthal), che favorisce talora lo sviluppo del cancro, in specie se praticata nei giovani (Jacqmin). Gli ormoni estrogeni, in specie la follicolina, che derivano dal colesterolo, aumentano anch'essi la colesterina ed hanno delle proprietà oncogene. Gli estratti luteinici, ricchi di colesterina, stimolano l'accrescimento del cancro mammario. Gli ormoni preipofisarî determinano l'ipercolesterinemia e sono dotati d'una azione cancerogena. Gli estratti splenici diminuiscono la colesterina ed inibiscono lo sviluppo del cancro. Questa affezione appare favorita dalla splenectomia, determinante l'ipercolesterinemia. L'adrenalina aumenta la colesterina ed accelera la proliferazione neoplastica. L'ipertiroidismo determina spesso la diminuzione della colesterina, ed è noto che in alcune esperienze il cancro sperimentale fu ostacolato dagli estratti tiroidei (Lorand). La tiroidectomia si traduce spesso con l'ipercolesterinemia e favorisce lo sviluppo dell'affezione.

Gli estratti epatici mobilizzano la colesterina ed hanno un'azione blastomatogena (Maranon e Collazo). Alcune vitamine, particolarmente quella A, provocano l'ipercolesterinemia e stimolano la formazione dei tumori maligni (Wendt). L'alcalosi sembra costituire una condizione favorevole al determinismo dell'ipercolesterinemia e del cancro, mentre l'acidosi ostacola lo sviluppo dei due fenomeni. I raggi solari, quelli ultravioletti applicati sulla cute determinano, come abbiamo prima veduto, un aumento di colesterina

locale e favoriscono l'insorgenza di cancri cutanei. I traumi, le fratture sono spesso seguite da ipercolesterinemia (Picardi) e costituiscono non raramente il *primum movens* di tumori maligni. L'esercizio fisico diminuisce il colesterolo (Laroche, Chaisemartin, Grigaut, Boigey) ed ostacola lo sviluppo del cancro sperimentale (Boigey). La febbre, è noto, provoca la rapida sparizione dell'ipercolesterinemia, e determina spesso l'arresto dell'affezione cancerosa; abbiamo prima citato numerosissimi casi di tumori maligni che migliorarono transitoriamente o permanentemente dopo prolungate febbri infettive. La tubercolosi, che si associa di regola all'ipocolesterinemia, ostacola lo sviluppo del cancro; si ammette un antagonismo tra le due affezioni.

Questi dati confermano gli stretti rapporti che esistono tra cancro e colesterolo; rapporti che, in base a numerose esperienze, sono ammessi dalla grande maggioranza dei patologi: Rondoni, Fichera, Roffo, Borst, Taguet, Correa, Freund, Morpurgo, Brancati, Borghi, Carminati, A. Bolaffi, Maisin, Pourbaix, Corson, White, Bugnard e Colombies, Schümacher, Soula, Watterman, Borgherini, Joel, Thesauro, Boisseau, Roberston e Burnett, Ellis e Gardner, Eber, Klinge, Wacker, Mattick e Buchwald, ecc. Il colesterolo, afferma Rondoni, rappresenta uno dei principali fattori della crescita neoplastica; esso è un ottimo terreno di cultura per lo sviluppo dei tumori maligni (Burghheim e Joel). Queste vedute si accordano pienamente con la nozione che le sterine sono sostanze di crescita e favoriscono la riparazione delle ferite (Tansini). Barth Needham ravvicinano la proliferazione neoplastica a quella normale, che essi attribuiscono a stimoli chimici derivati da sostanze di natura sterinica. Needham ritiene che l'agente della malignità del cancro, sia in gran parte costituito da alterazioni del ricambio colesterinico. Maisin, Pourbaix e Buytaert invocano ugualmente nell'affezione un anomalo metabolismo dei lipoidi.

I rapporti del cancro con le sterine chiariscono notevolmente il punto più oscuro della patogenesi dell'affezione, la ragione cioè per cui si determina la proliferazione delle cellule epiteliali. Per rendersi conto di questo fenomeno viene invocato un quid-tossico. Nel cancro interviene sicuramente un fattore tossico, avente origine nel tumore maligno (Rondoni); questa intossicazione provoca la diffusione del processo morboso, lo stato di cachessia terminale. Per spiegarci pertanto la proliferazione dell'epitelio non sembra necessaria l'invocazione di un elemento tossico; tale elemento provoca di regola delle alterazioni degenerative, distruttive e non dei fatti proliferativi. Gli agenti più idonei a provocare la proliferazione cellulare sono certamente gli ormoni, le vitamine, le radiazioni. L'intensa proliferazione del tessuto embrionale, che per molti punti si ravvicina a quella neoplastica, è spiegata con l'ammissione di speciali ormoni, di radiazioni. Si noti che nei tumori con rapido accrescimento fu constatata la presenza di vitamina A, detta « vitamina di accrescimento » (Vogt), ed un aumento di vitamina C (Watson). L'acido ascorbico (vitamina C) si riscontra nei tumori maligni come nel tessuto embrionale (Martini e Bonsignori). Le esperienze d'altra parte di Roffo dimostrano che le sterine assumono talora nette proprietà vitaminizzanti. L'ergosterolo irradiato, la colesterina esposta ai raggi solari e a quelli ultravioletti hanno le proprietà della vitamina D. Delattre e Lou-Chang ritengono che la colesterina irradiata si trasformi in tessuto canceroso per disidrogenazione. Appare quindi plausibile l'ipotesi che la colesterina, sotto l'influenza di alcune vitamine ed ormoni, possa assumere pro-

prietà cancerogene. Si ricordi che la vitamina A interviene nella crescenza dei tessuti, nella crescenza in specie delle cellule epiteliali. La vitamina C regola le ossidazioni intracellulari e stimola i processi fermentativi, dei quali è nota l'importanza nel cancro. Queste nozioni si accordano con l'osservazione che la colesterina eccita la proliferazione delle cellule epiteliali (Katzenstein e Knabe, Mayneord e Roe), come di ogni altra cellula; essa ostacola l'azione oncolitica dei fermenti triptici. La colesterina è avida di ossigeno; è quindi comprensibile che essa provochi un difetto di ossigeno nel tessuto canceroso, ne accentui l'anossiemia, lo stato asfittico e favorisca in tal guisa la trasformazione della cellula cancerosa in cellula fermentativa. La colesterina assorbe e fissa l'acqua, che accelera lo sviluppo del cancro sperimentale (Brancati, Bugnard e Soula); Roffo e Thomas videro che la disidratazione dei tessuti ostacola lo sviluppo dell'affezione. Si ricordi che la roentgenterapia, di cui conosciamo l'efficace influenza sul cancro, diminuisce la colesterina dei tumori (Roffo e Correa). Queste considerazioni c'inducono ad ammettere che la proliferazione delle cellule epiteliali, costituente il *primum movens* dell'affezione cancerosa, si spieghi meglio, se si consideri come l'esponente di una colesterina vitaminizzata, anzichè la conseguenza d'una intossicazione. Un'alterazione delle sterine quale s'invoca nella patogenesi del cancro può d'altra parte dare origine ad una intossicazione, avente punto di partenza nel tessuto canceroso.

I rapporti che legano il ricambio sterinico al sistema reticolo endoteliale rischiarano l'importanza che viene attribuita a questo sistema nel cancro. Si ammette che una delle principali funzioni del sistema reticolo endoteliale sia quella di liberare la colesterina fissata nei globuli rossi durante l'emasi polmonare. L'apparato reticolo endoteliale può quindi dirsi un regolatore del ricambio colesterinico, costituendo il principale deposito, il rifornitore della colesterina all'intero organismo. L'eccitazione di questo apparato ostacola l'ipercolesterinemia (Lambin e Steenhoudt). Ora, il sistema reticolo endoteliale rappresenta per numerosi autori una difesa contro il cancro. Quest'affezione sembra ostacolata dalla stimolazione degli organi ricchi di tessuto reticolo endoteliale (Karnicki), in specie dagli estratti splenici; la splenectomia, come abbiamo detto, determina l'ipercolesterinemia e favorisce lo sviluppo dei tumori maligni.

L'importanza che numerosi autori accordano alle ghiandole surrenali nel ricambio colesterinico spiega molti fatti che appaiono alquanto oscuri nello studio del cancro. Si ritiene dalla pluralità dei fisiologi che i surreni, particolarmente la loro porzione corticale, esercitino una notevole influenza sul metabolismo colesterinico. Essi contengono circa il 40 % di colesterina labile (etere colesterina). Non appare bene stabilito se la corteccia surrenale costituisca un semplice deposito, un organo d'immagazzinamento della colesterina, oppure un organo di elaborazione di questa sostanza, come sostengono Viale, Chauffard ed altri autori. Le esperienze di Landau e di Rothschild, in quanto dimostrano un aumento di colesterina negli animali scapsulati, parlano in favore della tesi che i surreni costituiscano un deposito di colesterina. La ricchezza dei surreni in tessuto reticolo endoteliale, ove vengono distrutti i globuli rossi ricchi di colesterina, rendono plausibile le vedute di Pende, che la colesterina dei surreni provenga dall'apparato reticolo endoteliale in essi contenuto e venga distribuito, secondo i bisogni, ai tessuti dell'organismo. Si osserva infatti uno stretto rapporto tra i lipoidi

della corteccia surrenale e quelli splenici; l'ablazione dei surreni determina un aumento della colesterina splenica (Aschoff). I surreni quindi, pur non costituendo l'organo di formazione della colesterina, ne regolerebbero il metabolismo. Certo è che l'iperfunzione surrenale si traduce di regola con l'ipercolesterinemia, l'ipofunzione surrenale con l'ipocolesterinemia (Maranon, Pende). Questa si osserva nel morbo di Addison e si attenua con gli estratti cortico-surrenali, costituiti da steroli. Anche l'adrenalina determina un aumento di colesterolo (Russo). Si ammette che l'ipercolesterinemia della gravidanza e dell'allattamento si leghi all'iperfunzione dei surreni, frequente in questi stati (Viale). Alla medesima origine viene attribuita l'ipercolesterinemia che segue alla splenectomia (Parson, Blinov e Cahane). Pende ritiene che l'ipercolesterinemia nell'età presenile o senile, spesso unita all'ipertensione arteriosa, sia dovuta all'iperfunzione surrenale, che si osserva di regola in quell'età. Ora, dati gli stretti rapporti tra il ricambio colesterinico e il cancro, potremo spiegarci che quest'affezione sorga di regola nell'età presenile, nell'età cioè in cui sono pressochè costanti l'iperfunzione surrenale e l'ipercolesterinemia.

Comprenderemo ugualmente la frequenza del cancro nel periodo della menopausa, che abitualmente si associa all'ipercolesterinemia, legata all'ipersurrenalismo; è noto che la sospensione della funzione ovarica e la castrazione determinano spesso l'iperfunzione dell'ipofisi e secondariamente quella dei surreni per l'aumento degli ormoni corticotropi ipofisarî. Le esperienze di Karnicki, confermate da Stephen e Flaks, dimostrano che la surrenalectomia arresta talora lo sviluppo del cancro sperimentale. Abbiamo prima citato esperienze, dove tale sviluppo apparve accelerato dagli estratti surrenali, i quali, secondo Karnicki, eserciterebbero un'azione frenatrice sul sistema reticolo endoteliale, inibitore dell'attività blastomatogena. Si ricordi altresì che la corteccia surrenale è ricca di vitamina C (acido ascorbico) e di vitamina A di accrescimento (1), delle quali prima notammo l'importanza nella patogenesi del cancro.

Si osservi infine che la corteccia è sensibilissima alle tossine cancerose, come a tutte le intossicazioni esogene e endogene. Aron, in base a questo dato, vide che le orine dei cancerosi esercitano un'azione lipolitica sulla corteccia surrenale degli animali (reazione di Aron nel cancro). All'autopsia dei cancerosi si notano spesso lesioni degenerative dei surreni e di altre ghiandole endocrine (Cramer e Horning). Lou-Chang vide che l'1 : 2 benzopirene estratto dal catrame e determinante la cancerizzazione dei tessuti, provoca da prima l'iperfunzione dei surreni, poi la loro insufficienza funzionale. In numerosi casi di cancro fu osservata l'ipertrofia dei surreni (Numis), in altri delle gravi lesioni degenerative; sono frequenti infine i casi in cui le capsule surrenali furono colpite da epiteliomi (Rinbaud, Tremolières, Tardieu, Normann, ecc.). Comprenderemo quindi che gli estratti surrenali somministrati nei cancerosi talora accelerino l'evoluzione del cancro, talora l'inibiscano. Siamo perciò indotti a pensare che i surreni, pur costituendo, per i loro rapporti col ricambio colesterinico, uno dei più importanti fattori patogenetici dell'affezione cancerosa, risentino anch'essi l'influenza delle tossine cancerose e siano spesso colpiti da gravi lesioni dege-

(1) Gli estratti cortico surrenali aumentano la crescenza, lo sviluppo osseo degli animali e dei bambini (Castaldi). Vassale e Sacchi, Ferreira de Mira, Gilfort e Etienne videro dopo la capsulectomia l'arresto dello sviluppo scheletrico negli animali.

nerative. Non appare, a mio avviso, azzardata l'ipotesi che la cachessia cancerosa, di cui è nota l'analogia con quella surrenale, possa dipendere, almeno in parte, dall'insufficienza funzionale dei surreni. Si accorda con questa ipotesi il dato fornitoci da Galigani che nei cancerosi si nota spesso una diminuzione di acido ascorbico nei tessuti. Si ricordi altresì che la cachessia cancerosa non è sempre in rapporto con lo sviluppo del tumore, talora coincide con l'arresto di tale sviluppo o con la disparizione transitoria del neoplasma. Dobbiamo quindi presumere che in questo stato possano essere utili gli estratti cortico-surrenali e l'acido ascorbico, malgrado che gli stessi medicamenti siano nettamente controindicati durante il decorso e soprattutto nel periodo iniziale dell'affezione, il cui sviluppo sembra favorito dall'iperfunzione surrenale e dall'ipercolesterinemia secondaria a tale iperfunzione.

Il valore dei rapporti tra cancro e colesterina per la profilassi dell'affezione.

Se la colesterina, per i dati suesposti, rappresenta uno dei più importanti elementi patogenetici del cancro, un ottimo terreno di cultura di quest'affezione, comprenderemo che numerosi autori: Maisin e François, Pende, Roffo, Volterra, Tansini, Freund, Saiki, Ehrmann, Rohde, De Gaetani, Burrows, Taguet e Hepp accordino un notevole valore all'alimentazione nella profilassi dei tumori maligni. L'importanza di questo fattore, che Delbet ritiene capitale nel problema del cancro, appare pienamente dimostrata dal fatto che l'affezione è rara nelle popolazioni in cui l'alimentazione è frugale; si rilevi che anche gli indigeni, abitualmente risparmiati dall'affezione, ammalano spesso di cancro se si alimentano come i bianchi. I tumori, che sono rarissimi negli animali, sono frequenti nei cani di lusso che partecipano ai pasti del padrone. Anche il cancro sperimentale attecchisce particolarmente negli animali nutriti con carne. Abbiamo prima accennato alle ragioni per cui l'aumento di cancro nelle popolazioni nordiche non può ritenersi una conseguenza diretta del clima; in tale caso noi dovremmo osservare una maggiore frequenza dell'affezione nei mesi freddi, mentre la morbilità per cancro si accentua in alcuni paesi nei mesi estivi (Tizzana). L'aumento in parola devesi quindi riferire con ogni probabilità, come sostiene Taguet, alla speciale alimentazione delle popolazioni nordiche, ricca di carne, di grassi animali, di colesterina. Si osserva l'aumento dell'affezione in alcuni popoli, nei quali è particolarmente frequente l'ipercolesterinemia, ad esempio nei Baschi e negli Irlandesi.

La profilassi del cancro deve proporsi soprattutto di sopprimere o di diminuire i cibi ricchi di colesterina, cioè le carni ricche di grasso, carne di maiale, salumi, ecc.) i torli d'uovo, il cervello, il fegato, il caviale, la cioccolata. Non si abusi di pomodoro (sono stati citati da Vasiliu e Radic cancri sperimentali da pomodoro), di fagiuoli, di lenticchie, di piselli, ricchi di colesterina. Reding, in considerazione che l'acqua favorisce lo sviluppo del cancro sperimentale, consiglia ai cancerosi di bere poca acqua. Non si abusi di sostanze alcaline, poichè l'alcalosi, secondo numerose esperienze, rappresenta un fattore predisponente all'affezione. Il vino in modica dose, per tale riguardo, non sembra controindicato. Non si abusi di zucchero, il quale, secondo le ricerche di Rondoni, favorisce lo sviluppo all'affezione. Si evitino

le lunghe cure di catrame, di arsenico, costituenti le principali cause del cancro professionale. Non si abusi del tabacco predisponente al cancro boccale e linguale come a quello polmonare, che è attualmente in notevole aumento e sembra favorito dall'inalazione di polveri irritanti. Si eviti l'alta montagna, che aumenta la colesterinemia (Rabbano); non sono rari i casi in cui l'affezione insorse o recidivò dopo un lungo soggiorno in montagna.

Alcuni medicamenti dovrebbero essere soppressi od almeno presi con grande moderazione, in specie la follicolina costituita da steroli, che favorisce lo sviluppo del cancro sperimentale; lo stesso dicasi degli estratti epatici che mobilizzano la colesterina. Alcuni Autori consigliano l'insulina, la quale, è noto, diminuisce il contenuto di colesterina nella corteccia surrenale. Molti studiosi del cancro raccomandano gli estratti splenici, che stimolano l'attività dell'apparato reticolo endoteliale e diminuiscono la colesterinemia; si è proposta nell'affezione la blanda irradiazione della milza per eccitarne la funzione. Dobbiamo essere cauti con gli estratti surrenali, in specie con quelli cortico-surrenali che derivano dalla colesterina, ad eccezione nel periodo terminale dell'affezione, dove è frequente l'ipocolesterinemia secondaria alle gravi lesioni surrenali. Devono soprattutto sopprimersi le vitamine, poichè queste favoriscono sperimentalmente lo sviluppo del cancro sperimentale e partecipano con ogni probabilità al meccanismo dell'affezione, in specie la vitamina A di crescenza e quella B. Si ricordi che sono ricchi di vitamina A l'olio di merluzzo, il riso, le carote, il pomodoro, le banane, il cavolo, gli spinaci. La vitamina B si riscontra nel pomodoro, negli spinaci, nel cavolo, nel the, nel latte. Questi alimenti non dovrebbero essere ingeriti crudi; numerosi autori raccomandano, nella profilassi del cancro, i cibi cotti. Anche la vitamina C (acido ascorbico), malgrado che diminuisca la colesterinemia secondo le esperienze di Gereb e di Cohen, deve evitarsi poichè in alcune esperienze parve favorire lo sviluppo del cancro sperimentale. Per accelerare il consumo dei grassi, della colesterina, è consigliabile la vita attiva, l'esercizio muscolare; la profilassi del cancro si ravvicina, in molti punti, a quella dell'artritismo, che con tanta frequenza si associa all'ipercolesterinemia, al cancro (Sedillot) e predispone, secondo Patel, a questa affezione.

Le norme profilattiche alimentari che si consigliano in difesa del cancro non devono essere praticate in senso troppo restrittivo. Ciò che devesi evitare non è tanto l'uso di certi alimenti e di alcune sostanze chimiche, nicotina, catrame, ecc., quanto il loro abuso. Non sono le due o tre sigarette che predispongono al cancro, ma è l'uso eccessivamente prolungato o smodato del fumo. Anche i vegetali ricchi di vitamine, previa cottura, possono essere moderatamente presi. Il latte scremato non è certamente dannoso; il cancro è raro in Olanda, in Sicilia e in Sardegna dove l'alimentazione è soprattutto a base di latte, di burro, ecc. Una alimentazione troppo scarsa può predisporre ad altre affezioni non meno gravi e frequenti del cancro, in specie alla tubercolosi, la quale dal punto di vista profilattico appare del tutto antagonista al cancro, essendo favorita dalla scarsa alimentazione e dalla povertà di vitamine. La tubercolosi pertanto predilige i giovani, il cancro i vecchi; se quindi i vecchi devono difendersi da questa ultima affezione, i giovani temano soprattutto la tubercolosi e non i tumori maligni, eccezionali nella loro età. Le norme profilattiche contro il cancro devono essere

osservate con speciale severità dagli individui che per l'età, per l'eredità o per speciali condizioni fisio-patologiche sono particolarmente predisposti all'affezione, dai soggetti cioè che appartengono a famiglie dove alcuni membri furono colpiti da cancro, da quelli che entrano nel 5° decennio, dalle donne nel periodo della menopausa, ed anche, in grado minore, durante la gravidanza e l'allattamento, determinanti l'ipercolesterinemia. Un maggiore rigore dovrebbero usarlo gli individui che soffersero di coliche epatiche legate all'ipercolesterinemia, dagli obesi, nei quali è difettoso il consumo dei grassi; si ricordi che l'insufficienza epatica, spesso secondaria a disordini dell'apparato intestinale, si traduce spesso con l'ipercolesterinemia. I medici pratici devono evitare di consigliare nel periodo della menopausa, delle lunghe cure di follicolina o di ormoni preipofisarî che appartengono alle sostanze oncogene. Le persone anziane si astengano dall'uso prolungato di catrame, di arsenico, favorevoli anch'essi allo sviluppo dell'affezione; si ricordi che il cancro professionale, al pari di quello sperimentale, predilige gli individui di età avanzata.

Le norme profilattiche che abbiamo ricordate sono necessariamente incomplete, ignorandosi tuttora la natura di questa gravissima affezione; il capitolo della profilassi del cancro è destinato a ingrandirsi, a perfezionarsi a misura che aumenteranno le nozioni sulla sua patogenesi. Non credo pertanto che possa costituire un grave ostacolo alla profilassi dell'affezione il fatto che rimane sconosciuto il germe che la produce. Non si dimentichi che le migliori norme profilattiche che oggi possediamo contro la tubercolosi e contro la sifilide, sono quelle che vigevano in epoca in cui s'ignoravano i germi di queste infezioni. D'altra parte le attuali nozioni che si hanno sul metabolismo della cellula cancerosa, i rapporti tra l'affezione e le sterine, sono così importanti da legittimare quelle norme profilattiche che abbiamo prima citate e che derivano dai profondi studi praticati in quest'affezione. Dobbiamo pertanto constatare con vivo rammarico che queste norme, pure essendo formulate da autorevoli Autori, in base a numerose osservazioni cliniche e sperimentali, sono del tutto ignorate dai medici pratici e dal pubblico; di qui il loro scetticismo su tutto quanto è stato fatto sul cancro. Nessuna difesa perciò si oppone a questa crudele malattia, che colpisce così gravemente l'umanità. Dobbiamo quindi esprimere l'augurio che le numerose Leghe per la lotta contro il cancro, che sono state così benemerite per la patogenesi e per la cura dell'affezione, dedichino ogni loro sforzo per la sua profilassi. Le Leghe, secondo il mio convincimento, dovrebbero comunicare ai medici pratici e al pubblico quelle norme profilattiche che stimeranno più opportune per la difesa contro il cancro; il medico pratico, a sua volta, deve partecipare a questa lotta, sia divulgando nei loro clienti le norme profilattiche proposte dalle Leghe, sia informando le Leghe stesse sul tenore di vita dei loro pazienti prima di essere colpiti dall'affezione cancerosa, sui loro precedenti ereditarî sulla loro alimentazione ed attività muscolare, sul loro eventuale uso o abuso di alcuni cibi e medicamenti, ecc. La profilassi del cancro deve poggiare non solo sulle esperienze praticate sugli animali, ma anche sulle osservazioni fatte sull'uomo, in specie sulla sua alimentazione. La lotta contro il cancro dovrebbe quindi assumere un carattere pratico, oltre quello scientifico. Ciò che urge è che il pubblico possa difendersi al più presto da questa terribile malattia che aumenta ogni giorno di frequenza e rappresenta il morbo più micidiale della patologia umana. Solo in tal modo

potremo registrare un arresto nel suo sviluppo, in attesa che si scopra il germe malefico che la produce.

RIASSUNTO.

L'A. prende in esame le attuali nozioni sul cancro e ritiene che gli importanti studi che sono stati praticati riguardo a questa gravissima affezione, in specie gli stretti rapporti che esistono tra essa e il ricambio colesterinico, legittimino alcune norme profilattiche meritevoli di essere conosciute dai medici pratici e dal pubblico.

BIBLIOGRAFIA.

ARGO. Tumori, 1927.
ARLOING-MOREL-JOSSERAND e BADINARD. C. R. Soc. de Biologie, vol. 101, 1932.
ARON. Presse médicale, 1934, n. 41.
AULER. Zeits. Krebsf., 35.
ASCHOFF. Tumori, 1935, n. 4.
BIERICH e LANG. Klin Woch., 1936, n. 19.
BISCEGLIE V. Rassegna medica, 1937, n. 3.
BOIGEY. Presse Médicale, 1935, vol. I.
BOISSEAU. Presse Médicale, 1936, vol. II.
BOLAFFI ADA. Cit. da RONDONI.
BORGHI. Rass. clin. scient., 1938, n. 1.
BRANCATI. Congr. Naz. sul Cancro, 1933.
BUGNARD e SOULA. Presse Médicale, 1931, n. 76.
BURGHHEIM e JOEL. Tumori, 1932.
BURROWS. AND MEYNEORD. Journal of Cancer, 1937, n. 3.
CAILLOU et JUSTER. Presse médicale, 1934.
CARREL. Med. Welt., 1932.
CASTALDI. L. Gazz. degli Ospedali, 1937, n. 21.
COHEN. Neopsichiatria, 1937, n. 3.
DE GAETANI. Tumori, 1933.
DELATTRE et LOU-CHANG. Journ. des sc. medic. de Lille, 1936, n. 22.
DELBET. Presse médicale, 1936, vol. I.
DIETRICH. Rass. cl. scientif., 1936.
ELLIS e GARDNER. Cit. da BRANCATI.
ELSNER. Tumori, 1927.
FICHERA G. *Fattori interni nello sviluppo dei tumori*, Milano, 1933.
ID. Congresso Naz. sul cancro, 1931.
ID. *Disquilibrio oncogeno*, Bologna, 1930.
FODOR, EROS e KUNOS. Zeits. f. Krebsf., 1932.
FRANKEL. Tumori, 1919-20, ibidem, 1922.
FREUND. Méd. Klin., 1922.
GALIGANI D. Bioch. Terap. Sperim., 1904, pag. 63.
GEREB. Tumori, 1936, vol. I.
GIBILISCO. Boll. soc. med. chir., Catania, 1934,
GUY, LAROCHE, GRIGAUT. Presse Médicale, 1936, vol. I.
HISFELD e SZOWOJONICH. Cit. da RONDONI.
JACQMIN. Rev. Belge sc. médic., 1929, n. 9.
JUSTER e CAILLOU. Presse médicale, 1934, n. 52.
KARNICKI. Zeits. f. Krebsf., 1932, n. 35.
KATZENSTEIN e KNABE. Tumori, 1932, vol. I.
LACASSAGNE. Presse médic., 1935, vol. II, Analys.
LACROIX. C. R. Soc. de Biologie, 1937, n. 33.
LAMBIN e STEENHOUDT. Ibidem, 1933, vol. 110.
LAROCHE, CHAISEMARTIN e GRIGAUT Presse médic., 1934, vol. II.
LERICHE. Progrès. Médic., 1933, n. 34.

LORAND. Paris Médical, 1937.
LUDWIG. Tumori, 1924-1925.
LUMIÈRE. Bull. Acad. de Médec., 1930.
LYNCH. Tumori, vol. XIII, f. 5-6.
MAISIN et FRANÇOIS. Presse Méd., 1934, vol. II, Analys.
MAISIN e POURBAIX. Tumori, 1934.
MALCZYNSK. C. R. Soc. Biologie, 1933, vol. 113.
MARANON. Presse médic., 1937, vol. II, n. 52.
MATHER. Lyon Chirurgical, 1928, n. 4.
MAYNEORD e ROE. Journal of Cancer., 1937.
MORPURGO B. Medicina Internaz., 1937, n. 3.
MORELLI E. Congr. Naz. sul cancro, 1930.
MORTON e BEERS. Tumori, 1935, f. I.
MAAMÉ. Tumori, 1919-20.
NEEDHAM. Cit. da RONDONI.
NUMIS. Studium, 1933, n. 12.
PARHON, BLINOV e CAHANE C. R. Soc. de Biologie, 1932, vol. 109
PENTIMALLI. Rass. Cl. Scientif., 1935, n. 6.
PICARDI. Policlinico, 1934, n. 38, sez. prat.
PENDE V. Trattato di endocrinologia, IV ediz., Milano.
REDING. Presse Médic., 1933.
RINBAUD. B. M. Soc. des Hôpit., 1933.
ROFFO H. Presse médic., 1935, vol. I.
ROFFO e CORREA. Tumori, 1930.
ROFFO e THOMAS. Ibidem, 1933.
RONDONI P. Rass. clin. scientif., 1930, n. 7.
ID. Congr. Naz. sul cancro, 1931, Studium, 1931.
ROUSSY. Presse médic., 1924, n. 20.
RUSSO. Studium, 1927.
SACERDOTTI. Athena, 1935, n. 12.
SCHRUMPF-PIERRON. Presse médic., 1931.
SCHÜMACHER e RUSCH. C. R. Soc. Biologie, 1937, n. 33.
STEPHEN e FLAKS. Cit. da GIBILISCO.
SUSMAN. Tumori, 1932.
TANSINI. Rif. Medica, 1930, n. 48.
TAGUET. Soc. Méd. de Paris, 1937, 11 juin.
THESAURO. Zeits. f. Krebsf., 45
TIZZANA. Riv. di Patol. sperim., 1937, 5-6.
VASILIU e RADIC. C. R. Soc. de Biologie, 1933, vol. 113.
VASSILIADIS e SLEENHOUDT. Rev. belge de sc. med., 1937, n. 10.
VERNONI G. *Tumori maligni*. Soc. Edit. Libr., Milano, 1933.
VOLTERRA M. Rivista di clinica medica, 1936, n. 9-10.
VOGT. Tumori, 1933.
WATERMANN. Journal of Cancer, 1937, n. 3.
WATSON. Bioch. ter. Sperim., 1937, n. 11.
WENDT. Presse médic., 1937, vol. I.

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLV Roma, 1° Agosto 1938 - XVI Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA.

G. MELLI, direttore.

Nuove applicazioni della terapia atropinica ad alte dosi.

G. MELLI, direttore — P. MOLINARI-TOSATTI, aiuto e docente.

La terapia atropinica ad alte dosi, così come è stata introdotta nel trattamento dei postumi di encefalite nel 1929 da Römer (1), rappresenta in certo senso una novità farmacologica. Infatti, salvo errore, è questo l'unico esempio di una specie di dissociazione nell'attività di un'unica sostanza, usata allo stato puro e sicuramente priva di commistioni di rilievo.

È infatti a tutti noto che le dosi massime usuali, e fino a pochi anni fa non mai superate, di 0,5-1-1,5 milligrammi per 24 ore erano state stabilite

(1) L'-1-6-1929 la Dr. A. Kleemmann, capo-reparto nel Sanatorio di Hirsau, diretto dal Römer, in occasione del 54° Congresso dei Neurologi e Psichiatri tedeschi del sud-ovest in Baden-Baden, riferì per la prima volta sulla cura atropinica ad alte dosi del parkinsonismo encefalitico, in uso già da cinque anni nel Sanatorio di Hirsau. Per la letteratura sull'argomento vedi principalmente:

KLEEMANN. Dtsch. Z. f. Nerven-heilk, *111*, 299, 1929. — RÖMER. Münch. med. Wschr., *77*, 2156, 1930. — RÖMER. Z. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., *132*, 724, 1931. — RÖMER. Med. Klin., *28*, 224, 1932. — RÖMER. Med. Welt, *6*, 1127, 1932. — STEMPLINGER. Münch. med. Wschr., *77*, 1926, 1930. — DURANDO. Ras. St. Psr., *20*, 1246, 1931. — MUNTNER. Med. Klin., *27*, 1599, 1931. — LEWENSTEIN. Dtsch. med. Wschr., *57*, 1014, 1931. — POLSTORFF. Psychiatr. neurol. Wschr., *33*, 337, 1931. — MARINESCO e FAÇON. Soc. méd. des Hôp., 16 marzo 1934. — MARINESO e FAÇON (rel. Souques). Ac de Méd. de Paris, 24 marzo 1936. — DUTHOIT e SENCE. Presse méd. *42*, 488, 1934.

dall'insorgere di disturbi, quali midriasi, con conseguente difficoltà nella visione vicina e quindi nella lettura, scrittura, ecc., secchezza in bocca ed altri. Ora a queste dosi il trattamento atropinico, per quanto basato su indiscutibili rilievi sperimentali, si dimostra inefficace, o pressochè inefficace, anche in quelle sindromi o malattie che ogni premessa dottrinaria faceva ritenere come le più idonee al trattamento.

Le esperienze cliniche di Römer hanno avuto il merito grande di dimostrare che una rapida assuefazione consente di superare larghissimamente tali limiti e di raggiungere anzi valori molte volte multipli: si sa che procedendo in questa guisa si possono non di rado raggiungere le cifre di 20, 25 mmgr. nelle 24 ore e qualche A. sarebbe persino arrivato alla impressionante cifra di 50 mmgr. È appunto procedendo in questa guisa che risulta il curioso comportamento farmacologico cui accennavamo: raggiunte che siano le dosi ritenute utili, rimanendo su tali valori, si assiste al graduale stabilirsi dell'assuefazione per una parte degli effetti dell'atropina e per l'appunto per la parte sgradevole di essi; scompaiono cioè gradualmente la secchezza in bocca, i disturbi visivi, ecc., e viceversa rimangono inalterate le virtù curative del farmaco. Queste anzi, in funzione della dose raggiunta, appaiono enormemente esaltate e potenziate, e per questa parte dell'azione atropinica assuefazione non sembra esistere: noi, e molti Autori prima di noi, abbiamo sott'occhio malati in trattamento atropinico ormai da più anni ed in cui l'efficacia terapeutica si dimostra immutata o non apprezzabilmente ridotta in confronto alle prime settimane di cura.

Qualunque debba essere dal lato farmacologico l'interpretazione dell'interessante reperto (che non ha forse ancora sufficientemente fermata l'attenzione degli studiosi), l'importanza pratica ne è indubbiamente altissima e ci dà una nuova e potente arma terapeutica.

Il Römer, neurologo, ha compiuto le sue osservazioni sui parkinsoniani ed i controlli numerosissimi e singolarmente ricchi di casistica, venuti un po' da tutto il mondo, pienamente confermano le primitive osservazioni del Römer stesso. In Italia il trattamento atropinico non ha avuto che scarsa fortuna, sostituito com'è stato quasi dovunque dalla così detta « cura bulgara », per l'applicazione della quale sono sorti in molte città appositi centri perfettamente organizzati. La cura bulgara consta di diverse parti, che vanno dall'esecuzione di razionali ginnastiche e dalla pratica del massaggio alla somministrazione di medicamenti diversi, di cui però la parte attiva sembra essere rappresentata soltanto da un infuso di radici di belladonna bulgara. Se la terapia bulgara riesca nei postumi di encefalite realmente di maggior vantaggio che il trattamento atropinico puro, è questione controversa, ognuna delle due tesi avendo i propri sostenitori: non si tratta, del resto, di questione nuova in medicina, chè anzi, ogni volta che i progressi della chimica riescono a dare puro il componente fondamentale di una determinata droga, accanto ai sostenitori dell'uso di questo, sempre sono sorti e sorgono i partigiani della maggior efficacia della droga bruta totale. Nel caso specifico della belladonna è certo che in essa accanto all'atropina esistono altri principî attivi e molti autori sostengono che la miscela in proporzioni naturali dei singoli componenti si dimostra all'atto pratico nella sua azione meglio equilibrata ed efficace; per converso l'uso della sola atropina, dal lato pratico, ha senza dubbio al suo attivo la più sicura e facile dosatura, la maggior

facilità e quindi diffusibilità del metodo, la conservazione indefinita, allo stato secco, del prodotto; dal lato teorico vi è poi anche chi, come il Danielopulo, non solo non considera un vantaggio, ma anzi un danno la presenza di tutti gli alcaloidi della belladonna, e reputa l'atropina sola meglio tollerata, mentre considera dannosi agli effetti della cura certi alcaloidi della belladonna pure di uso corrente, quali la scopolamina e particolarmente la joscina.

La questione, che non può ancora ritenersi risolta, è del resto per noi pleonastica: non abbiamo alcuna pratica personale della cura bulgara, e nessun argomento specifico possediamo che ci induca a propendere piuttosto per l'uno che per l'altro trattamento. Se nelle nostre ricerche terapeutiche ci siamo valsi dell'atropina, ciò è stato solo perchè questo farmaco avevamo più alla mano ed, al contrario dell'infuso bulgaro, facilmente e dovunque reperibile.

Quello che a noi interessa viceversa sottolineare è che, come la cura atropinica ad alte dosi, così la cura bulgara, che può esserne considerata un equivalente, non ha avuto sino ad oggi che applicazioni neurologiche.

Ora quanto abbiamo già accennato sul modo di comportarsi dell'organismo di fronte alle alte dosi di atropina faceva già a priori prevedere una più larga applicabilità di questo metodo di cura. A tentativi in questo senso siamo stati gradualmente indotti, dopo aver trattato, con ottimo esito, un certo numero di encefalitici, e dopo qualche buon risultato iniziale in forme morbose diverse.

Prima di venire alla esposizione dettagliata di queste nostre esperienze, non ci sembra inopportuno qualche rilievo sulla pratica nostra di questa forma di terapia, pratica che riguarda ormai svariate decine di casi e di cui i risultati, per la massima parte, coincidono con quanto è stato già affermato dagli Autori che ci hanno preceduto.

Circa la tecnica abbiamo preferito ricorrere anzichè, come è uso corrente, ad una soluzione di atropina, che per la facile sua alterabilità non ci sembrava dare garanzie sufficienti, a dei granuli di solfato di atropina, dosati al mezzo mmgr. (C. Erba). Alla soluzione abbiamo ricorso solamente quando appariva necessario ravvicinare i dislivelli di dosaggio fra l'uno e l'altro granulo. A tale scopo ci siamo valsi di una soluzione di recente preparazione all'1 ‰, di cui 20 gocce equivalgono ad 1 mmgr. Quando si dimostrava necessaria una tappa intermedia tra una dose e l'altra di mezzo mmgr., somministravamo in aggiunta al numero di granuli raggiunti un congruo numero di gocce, che venivano aumentate fino a 10, per essere poi sostituite da un granulo in più. Solo dopo aver raggiunto la dose utile definitiva, ricorrevamo a granuli da 1 mmgr. ciascuno e ciò per maggior comodità e facilità del malato, oltrechè per ragioni economiche. Abbiamo però sempre avuto l'avvertenza di raccomandare che non coesistessero mai, nè in Clinica, nè in casa del paziente, granuli da 1 e da mezzo mmgr. insieme, e ciò per evitare scambi assai facili ed evidentemente pericolosissimi. Questa precauzione consigliamo a chiunque vorrà seguire la tecnica di cura da noi usata, ed al riguardo anzi vorremmo aggiungere che sembrerebbe opportuno che le Case farmaceutiche fornissero i granuli di diversa dosatura, non praticamente identici, come oggi sono, ma chiaramente contrassegnati, ad es. da un diverso colore.

Abitualmente iniziavamo il trattamento con mezzo od 1 mmgr. nelle 24 ore, aumentando, se tollerato, di mezzo mmgr. ogni giorno sino alla dose di 2 mmgr. Poi ancora di mezzo milligr. ogni 2 o 3 giorni sino a raggiungere i 5-6 mmgr. Successivamente la progressione si faceva ancora più lenta, di rado riuscendosi ad aumentare più di 1/4 di mmgr. ogni due giorni. Viceversa, superato quello che può considerarsi il punto critico della cura, fra i 5 e i 10 mmgr., la progressione si può spesso fare notevolmente più rapida.

In questa maniera la dose definitiva, che ha oscillato, a seconda dei casi e delle forme morbose trattate, tra gli 8 e i 20 mmgr. quotidiani, veniva di regola raggiunta in un periodo variabile da 1 a 2 mesi, a seconda della tolleranza individuale e della dose ritenuta nel singolo caso utile. Noi non abbiamo mai superato i 20 mmgr. quotidiani (è noto come altri AA. siano giunti sino a 25 mmgr. nelle 24 ore ed oltre), ma questo solo perchè non ci è parso, nei casi nostri, necessario; non perchè non fosse possibile e talora, anzi, anche facile. La progressione da noi seguita, del resto variabilissima da caso a caso, è stata quindi nel complesso alquanto più lenta di quella usata da altri AA.: ne siamo per altro stati ripagati da una migliore sopportazione. Ci è parso usualmente di vantaggio superare alquanto la dose efficace, per poi dopo alcuni giorni ridiscendere alla dose minima, ancora sufficiente. Si ottiene così una più completa e rapida scomparsa dei disturbi accessori.

Naturalmente la dose delle 24 ore veniva assunta in più volte, di regola in tre porzioni eguali, una subito dopo ogni pasto: consigliamo la somministrazione dopo il pasto, perchè questo non sia disturbato dalla recrudescenza del senso di secchezza in bocca, che l'atropina suole portare a breve distanza dalla sua ingestione.

In taluni malati la terapia atropinica fu associata ad altri medicamenti: e così negli asmatici e nei parkinsoniani quasi sempre fu effettuato contemporaneamente anche un trattamento jodico generoso, che, utile in sè, ci sembra aver reso meno manifeste talune delle molestie della cura e specie la secchezza delle fauci.

Il trattamento è stato sempre benissimo tollerato, non solo dai parkinsoniani, che le specifiche lesioni dei nuclei della base potevano far supporre meno sensibili all'alcaloide, ma anche in ogni altra forma morbosa. In nessun caso abbiamo avuto ad osservare inconvenienti pericolosi o minacciosi, ed anzi in genere possiamo dire che, eccezion fatta per i disturbi che formano l'obbligatorio ed atteso corteo della fase di assuefazione, non abbiamo osservato inconvenienti di sorta.

Anche i casi di vera intolleranza al trattamento sono stati nella pratica nostra assai rari, mentre in un certo numero di pazienti si è dovuta abbandonare la cura per insofferenza psichica.

Non abbiamo osservato alcun caso di eccitazione e turbamento mentale, quali sono descritti da taluni AA. e specialmente per l'uso di belladonna totale: l'unico disturbo di questo genere è stato il raro insorgere di qualche fugacissimo senso di stordimento e capogiro, o di un'altrettanto fugace, e puramente soggettiva, sensazione di confusione mentale. Sintomi che, per quanto appena accennati, abbiamo considerati come indicazione obbligatoria alla diminuzione della dose; sempre però dopo una più o meno breve sosta

si è potuto riprendere la prudente ascesa del dosaggio, sino a raggiungere, senza ulteriori inconvenienti, i valori desiderati. Abbiamo anzi avuto in cura un malato di parkinsonismo post encefalitico, che, già ricoverato in apposito istituto e sottoposto al trattamento bulgaro, l'aveva dovuto sospendere per gravi disturbi mentali, mentre potè riprendere e condurre a termine con buon esito la terapia atropinica.

Il segreto della cura sta per noi tutto nella buona volontà ed intelligente cooperazione del malato da un lato, nella paziente e scrupolosa attenzione del medico dall'altro.

Di regola, ma non sempre, il periodo di assuefazione è stato condotto su malati ricoverati; comunque è certo che in questo periodo un'attenta osservazione medica si dimostra indispensabile, ed altrettanto indispensabile si dimostra il continuo appoggio e l'assistenza morale del medico stesso. Durante tutto il periodo dell'assuefazione è opportuno che il malato sia, se non permanentemente a letto, certo in grande riposo. Una volta viceversa stabilizzata la dose, il malato può rendersi del tutto indipendente, unicamente legato alla servitù dell'ingestione, insorvegliata, di pochi granuli dopo ogni pasto. Nei malati che continuano a lungo od indefinitamente il trattamento, facciamo talvolta intervallare per misura prudenziale, forse non necessaria, periodi di dosi minori o gradualmente decrescenti.

Quanto alla durata dell'efficacia della cura, dopo la sua sospensione, questa varia assai a seconda della forma trattata: negli encefalitici da noi osservati, dopo 15-20 giorni, non di rado anche prima, riappaiono i disturbi, che ben presto ritornano al livello iniziale. Quando la dose usuale è in atto da un certo tempo, il malato non avverte più sensazioni sgradevoli di sorta, mentre l'efficacia del trattamento rimane inalterata. Abbiamo già accennato a qualche encefalitico che segue la cura ormai da più anni senza necessità di variare la dose e con la stessa efficacia del primo mese.

Se per una ragione qualunque il trattamento è stato interrotto, se lo è stato per un tempo non troppo lungo, il risalire alle dosi utili si compie generalmente in breve periodo e senza particolari difficoltà. Viceversa, dopo lunghe interruzioni, tutto è da rifare come all'inizio. Comunque dopo una sosta anche breve, deve essere sempre di nuovo saggiata la sensibilità individuale, ad evitare spiacevoli inconvenienti; è questa una delle ragioni per cui non sospendiamo mai completamente la somministrazione di atropina (a meno che non si ritenga nel caso specifico raggiunto lo scopo prefissosi), ma soltanto, se è necessario, procediamo ad una temporanea diminuzione. Vi è per ciò anche un'altra ragione e cioè che più d'una volta abbiamo rilevato disturbi, tutt'altro che indifferenti, succedere alla sospensione brusca del farmaco. Abbiamo visto malati che, arrivati a dosi piuttosto elevate di atropina ed avendo con ciò ottenuto la scomparsa di ogni disturbo, avevano voluto lasciare la Clinica, e che, contro il nostro consiglio, avevano a casa abbandonato bruscamente il farmaco, per lo più di loro volontà, qualche volta anche per troppo timoroso suggerimento medico, ripresentarsi a noi a pochi giorni di distanza, allarmati per una serie di manifestazioni morbose. Tali manifestazioni sono per lo più di ordine psichico e consistono in un senso di viva irrequietudine, angoscia, insonnia, talora vertigini e scintillii davanti agli occhi, non di rado senso di mancamento. La ripresa dell'atropina tronca immediatamente tali disturbi, che non si manifestano del resto

in tutti i casi in cui la cura è bruscamente interrotta, e che comunque mai abbiamo visto farsi minacciosi. La disassuefazione graduale è invece non solo sempre possibile, ma anche facile e rapida, e ciò se pure si sono raggiunte le dosi più elevate e se la cura è in atto da lungo tempo. Ad es. in una donna che assumeva già da molti mesi 20 mmgr. quotidiani di atropina per postumi di encefalite, ed in cui abbiamo ritenuto utile sospendere il trattamento per intervenuta gravidanza, la sospensione graduale ha avuto luogo in poco più di 20 giorni, senza inconvenienti di sorta e senza il minimo disturbo, eccezione fatta naturalmente per il riapparire della sindrome parkinsoniana.

Venendo ora a specificare le singole malattie trattate, nulla abbiamo da dire di qualche interesse circa le forme di parkinsonismo: troppo noto è ormai l'argomento e troppo modesta la casistica nostra in confronto a quella degli AA. che ci hanno preceduti. I casi nostri, giunti a buon fine, sono 10 in tutto, e a qualcuno già abbiamo accennato nelle pagine precedenti; per essi non possiamo che riconfermare la generica impressione nettamente favorevole già da tutti condivisa. È certo che, per quanto questo trattamento non possa pretendere di ricostruire dei centri nervosi andati distrutti, e debba considerarsi come una terapia puramente sintomatica, tuttavia porta in non pochi casi, specie fra le forme recenti e non gravissime, a delle vere resurrezioni, a delle, vorremmo dire, assolute guarigioni cliniche, che durano, è vero, solo fino a che dura la cura; ma che non per questo appaiono meno preziose, in quanto la cura può essere prolungata indefinitamente senza alcun disturbo e con modestissima spesa, consentendo un ritorno pressochè totale e stabile alla vita normale ed alla normale attività di persone che ne erano completamente incapaci. A prescindere da ogni meccanismo patogenetico, da un punto di vista strettamente pratico per certi ammalati questa terapia può quasi compararsi nei suoi effetti al trattamento insulinico del diabete o a quello epatico dell'anemia perniciosa, l'uno e l'altro incapaci di indurre guarigione, ma atti a mantenere indefinitamente in condizioni di vita normale il malato.

Ma su questo punto, ripetiamo, le osservazioni nostre non fanno che confermare, con scarso materiale, quanto è già noto e conosciuto attraverso casistiche di centinaia e centinaia di casi.

Tuttavia furono questi così soddisfacenti risultati, che osservati *de visu* hanno ben altra forza di convinzione che semplicemente desunti dalla letteratura, che ci indussero a provare analogo trattamento in altre forme morbose. Non vi è infatti nessuna ragione che la terapia atropinica ad alte dosi resti confinata al campo di talune lesioni extra-piramidali, e non possa invece trovare altre proficue applicazioni.

Il secondo gruppo morboso cui abbiamo rivolta l'attenzione è quello dell'asma bronchiale, e la scelta ne appare ovvia.

Che l'asma bronchiale si accompagni di frequente (non però sempre) a disquilibri neuro-vegetativi, che colpisca di frequente i così detti « stigmatizzati » del sistema nervoso vegetativo, è indubitabile; che però in questi malati vi sia un permanente prevalere della sezione vagale è discutibile, ed anzi per molti casi sicuramente non vero. Noi stessi, per quanto raramente, abbiamo osservato tipici casi di asma in malati a netto orientamento simpatico-tonico e perfino in sicuri basedowiani. Tuttavia che, in accesso, pre-

valga il tono vagale, che, più ancora, l'intero attacco asmatico possa forse riportarsi ad una crisi vagale, appare indiscutibile, ed è stato ben lumeggiato particolarmente da AA. italiani, e primo fra gli altri da P. Castellino. Se ne ha la riprova, del resto, nella terapia che mettiamo in opera per troncare l'accesso asmatico, e che tutta consiste in farmaci o depressori del vago o eccitatori del simpatico. La stessa adrenalina, farmaco antiasmatico fondamentale, deve certamente alla sua virtù simpatico-tropa la propria efficacia. Del resto queste deduzioni sono così ovvie, che negli asmatici un trattamento con atropina o belladonna (alle dosi basse usuali) è correntemente consigliato ed effettuato; soltanto che, contrariamente alle premesse teoriche, l'efficacia pratica della cura, così condotta, risulta minima o nulla.

Da queste premesse la facile conseguenza di tentare questa cura nell'asma bronchiale. Tale tentativo per altro abbiamo riservato esclusivamente alle forme veramente gravi, a quelle cioè, che, ribelli ad ogni trattamento (e prima di passare alla cura atropinica sempre ogni altro logico tentativo fu espletato), mantenevano il malato in istato continuo di vero male asmatico od in cui gli accessi si ripetevano subentranti ed insensibili ai comuni sedativi. Inoltre i malati in questione furono sempre, come del resto è nostra abitudine, saggiati alle prove cutanee di fronte a tutti gli antigeni della nostra collezione, e furono scartati quelli che, per aver dato esito positivo, apparivano idonei ad altre cure, ed anche quelli, fra i cuti-negativi, che per chiari segni dimostravano la natura allergica della loro asma. In definitiva quindi abbiamo limitata la nostra sfera d'azione a malati gravi, in istato di male asmatico o di accessi subentranti, cuti-negativi e sprovvisti di ogni impronta allergica, ribelli ai più svariati tentativi terapeutici.

Abbiamo così ristretto il nostro campo d'esperienza, non solo perchè i risultati ottenuti su tale materiale sarebbero stati indubbiamente più dimostrativi, ma anche e sopratutto perchè la cura atropinica ad alte dosi, per quanto non pericolosa, è però certo così tormentosa e lunga da non trovare giustificazione che nella gravità della sindrome ed inanità di ogni altro tentativo.

I casi di asma di questo genere presi in considerazione furono complessivamente 15; di questi in 4 la cura fu dovuta sospendere dopo pochi giorni per impazienza od insofferenza del malato.

In 11 la cura fu condotta a fondo. Ci sembrerebbe fuor di luogo riportare in dettaglio le storie cliniche degli 11 malati: sprecheremmo dello spazio senza nulla aggiungere in chiarezza al nostro argomento.

Ci sembra meglio pertanto riassumere i nostri risultati: questi furono ottimi in 7 casi, buoni in 3, nulli in uno.

Era quest'ultimo un malato di estrema gravità che da anni, senza alcuna apprezzabile remissione, presentava gravi ravvicinatissimi accessi asmatici. Negli ultimi mesi gli accessi si erano fatti subentranti, sino a fondersi in un continuativo stato di male asmatico, del tutto insensibile ai sedativi, l'uno dopo l'altro tutti sperimentati, i quali del resto, anche prima, avevano dimostrato solo modesta efficacia. Il soggetto, che soffriva inoltre di multiple bronchiectasie alla base sinistra, si presentava in pessime condizioni generali, grandemente depresso, dimagrito, anemizzato. Dopo avere espletato senza risultato di sorta tutti i tentativi dell'usuale terapia, si decise di mettere in opera il trattamento atropinico. Nei primi tempi parve manifestarsi

un lieve miglioramento, in quanto si interruppe lo stato asmatico, frazionandosi esso in singoli accessi distanziati fra loro di qualche ora e raramente anche di un intero giorno. Ma successivamente lo stato morboso si riaggravò, malgrado il perdurare della terapia che aveva raggiunto gli 8-9 mmgr. quotidiani, e si riferisce preoccupante. Ci parve allora opportuno sospendere il trattamento. Dopo qualche giorno si delineò di nuovo un leggero miglioramento, ma alla fine insorse ancora bruscamente uno stato di violentissimo male asmatico, assolutamente insensibile ad ogni tentativo, talchè, precipitate rapidamente le condizioni generali, dopo tre giorni continuativi di asma, venne a morte il paziente in istato di rilevante asfissia (1).

Abbiamo voluto ricordare con dettaglio questo caso, sia per la indubbia rarità della morte per asma (è tuttavia questo il terzo caso del genere che osserviamo su circa 3000 asmatici), sia per sottolineare l'eccezionale gravità di questa forma che, sola, si dimostrò del tutto insensibile all'atropina.

Degli altri 10 malati i 3, in cui abbiamo ottenuto risultati che segniamo « buoni », hanno tutti presentata una cospicua sicura attenuazione dei loro disturbi, sino a permanere soltanto, in uno di essi, un lieve senso di oppressione con corrispondente reperto acustico di qualche sibilo, quasi persistente pur con qualche oscillazione; negli altri due solo qualche accesso asmatico lieve e facilmente troncabile, vero embrione di quelli prima presentati, accessi intervallati da uno stato di completo benessere, perdurante ininterrotto anche per decine di giorni. Va notato che questi malati dimostravano poi tutti di aver ritrovata piena ed intera la sensibilità all'adrenalina, prima della cura estremamente ridotta.

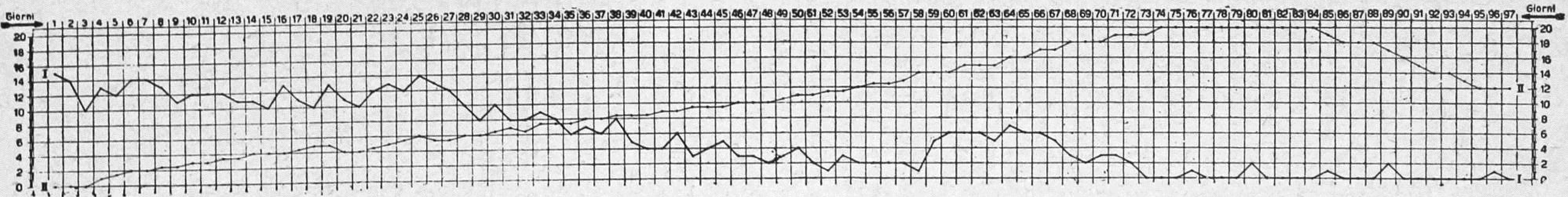
Gli altri 7 malati in cui i risultati furono « ottimi », si resero completamente e permanentemente (almeno in rapporto al periodo di osservazione) liberi da ogni accesso di asma. I vantaggi di regola cominciarono ad osservarsi quando il dosaggio raggiungeva i 6-7 mmgr. quotidiani e si faceva completo a valori variabili nei singoli casi. Le dosi massime da noi raggiunte in questi malati furono comprese tra i 13 e i 20 mmgr. per le 24 h. Come abbiamo già detto, fu quasi sempre in questi malati, e ci parve con buon esito, associata una generosa terapia jodica.

Circa la durata dell'indotto beneficio i nostri 10 casi possono così suddividersi: dei 3, in cui vi fu solo una remissione della condizione asmatica, uno perdemmo di vista, uno continua tuttora la cura (in atto ormai da circa 7 mesi) con effetto egualmente buono e presentando solo ogni tanto qualche sfumatissimo accesso; l'altro permane pure in buone condizioni, pur avendo sospeso dopo lungo tempo ogni trattamento.

Dei 7 malati, in cui era cessato ogni disturbo, una donna, che era da anni in stato asmatico subcontinuo, dopo circa 14 settimane di cura, completamente libera da ogni manifestazione, sospesa la terapia, è rimasta nelle dette ottime condizioni, che ancora perdurano da ormai 10 mesi: l'abbiamo vista ancora recentemente, venuta a ringraziare per la sua « completa guarigione ». Un altro dei malati di questo gruppo, sospeso il trattamento, stette bene per circa due mesi; ma una recidiva d'asma consigliò un rinnovato periodo di cura, tuttora in corso con piena efficacia. Altri due malati dopo una breve sospensione hanno ripreso la terapia con piccole dosi (5-6 mmgr.)

(1) L'autopsia non fu potuta eseguire.

GRAFICA I



GRAFICA II



GRAFICHE I e II.

I valori riportati in ordinate stanno ad indicare il numero delle iniezioni quotidiane di adrenalina oppure i mmgr. quotidianamente assunti di atropina.

Al primo dato si riferisce la linea 1, al secondo la linea II.

I valori riportati in ascissa indicano i giorni di trattamento.

e così continuano in condizioni del tutto buone. I 3 ultimi infine abbiamo perduto di vista. A rendere più chiare le cose riportiamo qui di seguito due grafiche, riguardanti l'una uno dei malati i cui risultati abbiamo classificati « buoni », un malato a risultati « ottimi » l'altra.

Queste grafiche del decorso di un caso di asma noi abbiamo costruito, come frequentemente facciamo, nel modo seguente: lasciato libero il malato di iniettarsi quanta adrenalina gli paia utile, ed anzi consigliandolo a ricorrere a tale medicamento fin dall'inizio di ogni sensazione asmatica, riportiamo in ordinate il numero delle iniezioni quotidiane in ascisse il tempo.

Questo genere di grafiche, che, ripetiamo, usiamo ormai da molto tempo, risultano spesso assai utili e dimostrative del decorso morboso, come è facile vedere nelle due qui riportate.

La nostra casistica potrà parere, ad un'osservazione superficiale, troppo scarsa, dato che riguarda 11 casi in tutto, e nemmeno troppo favorevole, se i risultati completi non furono che 7 su 11, ed inoltre solo per taluni di questi 7 il beneficio fu duraturo. Ma ricordiamo ancora che abbiamo esperimentato su malati di singolare gravità, su malati quindi che fortunatamente rappresentano, anche tra gli asmatici, delle eccezioni, e di cui pertanto non è facile raccogliere un'ampia casistica. Ricordiamo d'altra parte ancora che erano tutti soggetti sofferenti ormai da anni, ed in cui tutto, assolutamente tutto, era stato sperimentato senza il minimo successo. Si tratta di quei malati per i quali taluno si lascia talvolta indurre a cedere alla suggestione, spesso a ciò spronato dal paziente stesso, di un atto operatorio, pur conoscendone la gravità e la quasi immancabile inefficacia. L'aver ottenuto un vantaggio, a volte completo, sempre notevole, su di una simile casistica, a noi sembra già soddisfacente.

Naturalmente ripetiamo ancora una volta che questa cura noi riserviamo e consigliamo solo per le forme veramente gravi e in nessuna altra guisa avvantaggiabili.

Visto che siamo in argomento di asma, per inciso, un'altra osservazione terapeutica: in tre casi, nel pieno acme di accessi asmatici gravi, che per precedenti esperienze sapevamo scarsamente sensibili all'adrenalina, praticammo un'iniezione endovenosa di mezzo mmgr. di atropina. In due di questi malati il risultato fu immediato ed anzi più rapido e completo di quello ottenibile, nelle più favorevoli condizioni, coll'adrenalina: nel corso, non di pochi minuti, ma diremmo, di pochi secondi, l'accesso era pienamente e completamente troncato. Nel terzo caso il risultato fu solo parziale e completo si fece soltanto quando, dopo una mezz'ora, fu ripetuta una seconda iniezione endovenosa di atropina.

Questi risultati riportiamo più per il loro interesse teorico che per il loro valore pratico. Il solo fatto che l'applicazione del metodo richiede la via endovenosa, è sufficiente ad escluderne la comune applicabilità ed a lasciarlo di gran lunga addietro all'usuale terapia adrenalinica. Tuttavia la constatazione in sè è di indubbio interesse e forse a tale trattamento può ricorrersi in qualche singolo caso, particolarmente resistente o transitoriamente poco sensibile all'adrenalina. A questo proposito anzi vorremmo ancora ricordare come in simili evenienze noi ricorriamo talvolta (e la cosa in sè non ha nulla di originale, ma non viene da nessuno ricordata ed è invece talora di sicura efficacia) all'iniezione endovenosa di taluni preparati jodici (d'abitudine or-

tojodina od endojodina). Abbiamo visto più volte questo trattamento stroncare un accesso ribelle o francamente tagliare uno strascico ribelle di esso accesso, specialmente in quei casi in cui il malato avverte quel caratteristico senso di chiusura tracheale, di bisogno di espettorare, senza averne la possibilità. In questi casi, che corrispondono circa all'« asma secco » dei vecchi Autori, si vede spesso succedere, a pochi minuti dall'iniezione, due o tre colpi di tosse, finalmente efficaci, e con essi chiudersi l'accesso. È possibile (ma non è che una supposizione) che la somministrazione endovenosa di atropina sia all'opposto più indicata in quegli stati asmatici che gli antichi Autori denominavano « umidi ».

Chiudendo la parentesi e ritornando all'argomento nostro, la prima asmatica da noi trattata con alte dosi di atropina presentava insieme all'asma e ad esso intrecciata una gravissima forma di eczema umido, pruriginosissimo ed estremamente diffuso (una forma del tipo di quelle che Rost designa come eczematoide essudativo tardivo) ed a cui si aggiungevano talora, in altre sedi, dei tipici fatti orticarici. Le manifestazioni cutanee nettamente si alternavano con quelle asmatiche: quando le une apparivano in regressione, in piena fioritura erano le altre, e viceversa.

Iniziato il trattamento atropinico e raggiunti i 7-8 mmgr., la forma asmatica cominciò gradualmente ad attenuarsi fino a cedere del tutto, senza più essere surrogata dalle manifestazioni cutanee, che scomparvero insieme all'asma e come essa totalmente.

Questo risultato ci consigliò un tentativo di terapia atropinica in un caso di lesioni cutanee dello stesso genere, ma forse ancora più diffuse e non accompagnate da asma. Si trattava di manifestazioni di straordinaria gravità in atto da oltre 18 mesi, resistenti ad ogni cura, e che avevano non solo sottratto il malato ad ogni occupazione e ad ogni civile rapporto, ma anche avevano indotto grave decadimento fisico e turbamento psichico. In questo soggetto la terapia atropinica, spinta sino a 18 mmgr. e ben tollerata, indusse, già alle dosi di 8-10 mmgr., un'attenuazione rilevante del prurito e più rilevante ancora della secrezione cutanea. Il miglioramento continuò graduale e, raggiunta la dose massima, solo persistevano due o tre piccole chiazze eczematose, che pochissimo disturbavano il paziente, il quale potè riprendere le sue normali abitudini di vita. Purtroppo di questo malato, che rappresenta l'unico caso nostro del genere, non avemmo ulteriori notizie.

Non possiamo quindi sull'applicabilità dell'atropina a queste condizioni morbose trarre conclusioni di sorta, e potrebbe ben darsi che una semplice coincidenza avesse parte nel felice risultato. Tuttavia questa non fu la nostra impressione ed il caso insieme al precedente abbiamo voluto, malgrado la loro insufficienza, ricordare a chi, avendo occasione di osservarne di analoghi, credesse di esperimentare il trattamento atropinico.

Un ultimo gruppo di pazienti ci è parso interessante considerare e sono questi i malati di ulcera gastrica o duodenale, nei quali pure si fa uso comunemente di belladonna e di atropina, nelle usuali limitate dosi, con effetto non facilmente apprezzabile.

Le ragioni della scelta di questo gruppo morboso, per sperimentarvi la terapia atropinica ad alte dosi, sono anche qui evidenti e si riallacciano a quelle premesse teoriche che presiedono alle correnti applicazioni terapeutiche, di cui prima abbiamo detto. La patogenesi della malattia è talmente

oscura e discussa, che in essa noi non vorremmo entrare. Ci basti soltanto sottolineare che, a qualsiasi meccanismo si voglia riportare la formazione dell'ulcera stessa o meglio il suo stabilizzarsi e perdurare [nell'ulcera gastrica e duodenale il problema non è tanto del modo con cui un'ulcerazione si forma, quanto del perchè tale soluzione di continuo non più guarisce], una parte, e fondamentale, spetta sempre a due fattori, da cui in nessuna ipotesi si può prescindere: la presenza di un succo iperacido ed iperpeptico ed uno stato di spasmo sia dei vasi che della musculatura del viscere. Lasciamo da parte, ripetiamo, ogni questione patogenetica e lasciamo da parte quindi anche la discriminazione se tali fattori siano dell'ulcera causa o conseguenza; il loro sussistere rappresenta indubbiamente un fatto fondamentale per il mantenimento dell'ulcera stessa.

Se il succo iperpeptico non aggredisse e digerisse le zone di mucosa malata che hanno perduto, qualunque essa sia, la normale capacità di difesa, non potrebbe l'ulcera mantenersi. Come mantenersi non potrebbe, se non fosse in gioco la scarsa vitalità dei tessuti legata alla cattiva nutrizione di essi per spasmo nei territorii vasali corrispondenti, spasmo da riferirsi, secondo alcuni Autori, più che alla muscolatura propria delle pareti vasali, alla rete muscolare che immediatamente circonda i vasi, costringendoli nelle sue maglie; e se la continua « irrequietudine » della muscolatura dell'organo non togliesse il riposo indispensabile alla guarigione della lesione.

In questi due meccanismi ingrana la terapia atropinica; con queste direttive universalmente essa è consigliata, ed anche nella speranza, probabilmente vana, di correggere quell'orientamento vagotonico, che con tanta frequenza è dato riscontrare nella costituzione di questi soggetti.

I risultati della terapia atropinica nelle dosi usuali sono quelli che tutti sanno. Si possono identificare in una certa sedazione momentanea dei dolori (noi riteniamo attraverso la risoluzione dello spasmo, mentre la maggioranza degli Autori ritiene attraverso un'inibizione della secrezione acida; ma su questo ritorneremo in seguito). Può anche essere che un tal modo di cura, a lungo continuato, influisca favorevolmente sull'insieme del decorso morboso; ma che di per sè possa essere un fattore attivo di guarigione, nè noi, nè forse nessuno, ritiene. Tale azione risolutiva, per le ragioni già dette, noi abbiamo sperato trovare nella terapia atropinica a dosi elevate. Circa l'opportunità di sottoporre questo genere di malati ad un trattamento così lungo e sgradevole, ci corre l'obbligo di premettere alcune considerazioni sulla terapia in genere dell'ulcera gastrica e duodenale, senza per nulla voler entrare nel merito della dibattuta questione sui rapporti fra cura medica e cura chirurgica.

Nel complesso, e senza tema di essere tacciati di parzialità, possiamo dire che molta acqua in questi ultimi anni i fatti si sono incaricati di versare sui primi entusiasmi del trattamento chirurgico. Siamo ben lontani dal volere comunque deprezzare l'opera del chirurgo in tal campo; ma, come ormai quasi tutti, anche noi riteniamo che essa debba avere dei limiti ben precisi e che, nel campo pratico, sia assolutamente condannevole lo stabilire senz'altro e per ogni caso l'eguaglianza ulcera=intervento. Che determinati malati, particolarmente quelli ostinatamente sanguinanti, presentanti fatti di stenosi, sospetto di impianto o di trasformazione neoplastica, portatori di ulcere callose inveterate o penetranti ed approfondantisi in altri visceri con-

tigui, ed altri analoghi, resistenti comunque alle cure mediche, siano di esclusiva pertinenza chirurgica, è per noi fuori discussione, e di questi ammalati non ci siamo occupati nelle nostre esperienze terapeutiche. Ma che per la massa degli altri ulcerosi — e sono la grande maggioranza — siano da preferirsi o per lo meno da tentarsi le cure mediche è per noi assiomatico. Non crediamo che nessuno abbia l'« animus » tanto chirurgico da considerare miglior cosa la guarigione indotta attraverso una grave mutilazione, che non quella che lascia il soggetto, per così dire, in condizioni naturali. Chè se poi ci si obbiettasse che colle cure mediche mai siamo sicuri di aver veramente indotta una guarigione, che a porre tale affermazione non basta la scomparsa di ogni disturbo, la negatività del quadro radiologico ed eventualmente gastroscopico, che spesso accade che questi malati presentino in un avvenire più o meno remoto, sia pure saltuariamente, qualche modesto disturbo, che richiederà delle brevi e rapidamente efficaci riprese di cura, noi potremmo rispondere adducendo gli stessi argomenti, punto per punto, a proposito delle guarigioni ottenute in via chirurgica. L'intervento chirurgico è mezzo non raramente di meravigliosa efficacia, ma spesso troppo brutale ed anche semplicistico: capace sì di guarire, anzi di sopprimere il male, asportando la zona malata, ma non di modificare il substrato organico — costituzionale del soggetto, quella vera « diatesi ulcerosa », in cui esso non di rado si trova; e quindi non tale da garantirci sicuramente da ricadute e recidive. Noi siamo soliti, e non siamo certo i soli, quando inviamo un malato di ulcera gastrica o duodenale al chirurgo, di dirgli di sottoporsi con piena fiducia all'intervento, ma anche di ricordare che, operato che sia e pienamente ristabilitosi, per quanto libero da ogni sofferenza, dovrà sottostare a talune restrizioni e sottoporsi a cure saltuarie, sotto pena di veder ricomparire le proprie sofferenze a più o meno lunga scadenza. E facciamo astrazione dal margine di rischio, insito in ogni intervento, e dalla possibilità di svariate conseguenze lontane, circa la portata delle quali del resto noi pure riteniamo si sia alquanto esagerato.

Questa lunga parentesi abbiamo voluto fare non certo per vano spirito polemico od antichirurgico, ma per sottolineare come questi malati siano in ogni caso destinati a periodi lunghissimi di restrizioni e di cure e come quindi il trattamento atropinico da noi attuato, con tutto il corteo di precauzioni, di cui diremo, non risulti in definitiva per nulla più gravoso della cura chirurgica e di altre abitualmente usate.

Circa le modalità di applicazione della cura e la sua sopportabilità, nulla abbiamo da aggiungere a quanto già abbiamo detto in precedenza. Ci sembra invece opportuno accennare brevemente ad una recente nota di Siegmund (1) sui pericoli della terapia atropinica ad alte dosi. Questo Autore in un certo numero di parkinsoniani encefalitici, trattati nel modo detto, ha constatato gravi lesioni (che talora furono causa diretta di morte), consistenti in abnormi dilatazioni di segmenti del colon, talvolta estesissime sino a costituire talora dei veri megasigma e megacolon, con atonia delle pareti, stasi fecale e, nei casi estremi, con formazione di ulcere stercorali, peritonite, ileo da volvolo, ecc.; altre volte invece fu osservata enorme dilatazione gastrica e duodenale, stipsi ostinatissima, vomito, ecc.

(1) Siegmund. Münch. med. Wschr., *82*, 453, 1935.

Il Siegmund attribuisce le lesioni osservate all'atropina, per l'azione da essa esplicata sul sistema nervoso vegetativo, e ne trae motivo a considerazioni prudenziali generiche e specifiche per i parkinsoniani encefalitici. Ora tale interpretazione e tali conclusioni sembrano a noi assolutamente inammissibili. Prima di tutto vorremmo osservare che queste di Siegmund sono, a nostra nozione almeno, le prime osservazioni del genere di contro a una casistica di parkinsoniani trattati che ormai ammonta a molte migliaia di casi; questo sta a significare, se non altro, che si tratta di evenienza rarissima. Ma, anche rara, ne sarà causa veramente l'atropina? Quest'ipotesi, che non ha a suo conforto nessuna base nè clinica nè sperimentale, non arriva a convincerci e molto più probabile ci sembra che tale segnalata rara evenienza sia da riportare alla malattia fondamentale, intendiamo dire all'encefalite, attraverso le indotte alterazioni dei gangli della base e le eventuali interferenze morbose nell'ambito del sistema nervoso vegetativo. Del resto lo stesso Siegmund ha avuto il dubbio che così potesse essere, pur, come dicevamo, ponendo in primo piano nel determinismo delle lesioni l'azione dell'atropina, potenziata, per così dire, dalla abnorme responsività di tali ammalati di fronte al farmaco.

Comunque in genere nei malati nostri non avemmo a rilevare alcun disturbo a carico dell'apparato digerente, ed i gastropatici in particolare tollerarono la cura almeno altrettanto bene quanto gli altri. In essi non solo non ebbimo mai ad osservare vomito, stipsi nè altro del genere, ma nei casi, particolarmente frequenti fra i portatori di ulcera gastrica e duodenale, di stipsi a tipo spastico, questa s'attenuò e scomparve in corso di trattamento, così come non di rado migliorò un leggero stato di concomitante colite.

Colle dosi non siamo mai saliti in questi malati molto in alto, al massimo abbiamo raggiunto i mmgr. 10-15, e questo perchè tali dosi ci parvero sufficienti allo scopo. Anche in questi ammalati siamo spesso saliti in un primo tempo a dosi relativamente elevate, per successivamente gradualmente discendere a dosi più basse, ma sufficienti ad assicurare la completa assenza di ogni sintomo morboso; e queste dosi abbiamo a lungo mantenuto.

La cura atropinica non fu mai praticata da sola, ma sempre insieme con cure dietetiche e di riposo. Per la dieta abbiamo in genere adottato il seguente schema: latte in quantità di 2-3 litri al giorno in un primo tempo, eventualmente con aggiunta di semolini al latte o di creme di riso e di avena al latte; successivamente e gradualmente abbiamo allargato questa dieta con l'aggiunta di purée di patate poco salata, riso o pasta al burro, 1-2 tuorli d'uovo, legumi o patate cotti all'olio, infine carni lessate, frutta cotta, ecc., per ritornare via via ad una dieta circa normale. Il riposo consisteva in degenza a letto pressochè continua nei primi giorni con mobilizzazione graduale successiva, parallela alla ripresa dell'alimentazione.

Inoltre nella maggior parte dei casi, specialmente all'inizio della cura, abbiamo prescritto alcune di quelle misure terapeutiche, di uso corrente, che, se pure limitatamente e transitoriamente efficaci, non sono meno preziose per temperare l'acuzie dei disturbi e specialmente della sindrome ipercloridrica, nell'attesa degli effetti più tardivi della terapia atropinica, gradualmente condotta. Fra queste abbiamo usato a volta a volta il caolino o il carbonato di bismuto ad alte dosi al mattino a digiuno, polveri antiacide costituite da sottonitrato di bismuto e magnesia usta o creta preparata, bi-

carbonato di sodio (limitatamente), pancreatina in dosi generose (1-2 gr.) prima dei pasti, per la sua azione inibitrice della secrezione acida, dimostrata attraverso le ricerche di uno di noi (Melli) (1).

Il numero dei soggetti trattati fu complessivamente di 18. Di questi in uno fu dovuta abbandonare la terapia, dopo aver raggiunto la dose di 3 mmgr. giornalieri, per insorto senso di cardiopalmo, nausea, capogiri, ecc., certamente da riferirsi alla condizione nevrosica del paziente, per chiare note riconoscibile. Dei restanti 17 pazienti 15 presentavano ulcera duodenale, 1 ulcera gastrica (della piccola curva), uno grave e particolarmente persistente sindrome ipercloridrica senza fatti ulcerativi dimostrabili all'esame radiologico. Per tutti gli altri casi la diagnosi di ulcera risultava manifesta, oltrechè per l'usuale ben nota sintomatologia clinica, per le indagini di laboratorio (esame del succo gastrico, a digiuno e dopo istamina, ricerca del sangue nelle feci), particolarmente dall'esame radiologico (segni diretti ed indiretti di ulcera, in tutti i nostri casi con presenza di nicchia di Haudeck). L'esame obbiettivo, come d'abitudine, non ci ha dato, salvo eccezioni, che segni di scarso rilievo.

Di questi malati non pochi presentavano lesioni complicanti o concomitanti: così 5 pazienti, in cui la sindrome morbosa era in atto da lungo tempo, dimostravano fatti evidenti di periduodenite; in un altro ammalato, strenuo bevitore, la consistenza e l'aumentato volume del fegato facevano ritenere probabile uno stato di cronica epatite. Altri 4 soggetti presentavano complicanze di tale rilievo da dover senz'altro essere considerati come di pertinenza chirurgica: in due il processo ulceroso aveva indotto fatti di stenosi pilorica (assai rilevanti in uno, meno nell'altro) con conseguente ritardo nello svuotamento dello stomaco e gastrectasia; una donna aveva ripetutamente presentato gravi e minacciose emorragie; infine nell'unico caso nostro di ulcera gastrica il processo ulcerativo, di lunghissimo decorso, aveva assunto il tipo calloso con margini esuberanti nella cavità gastrica, con cratere ampiamente approfondantesi e fenomeni di perigastrite.

Questi soggetti abbiamo egualmente sottoposto a terapia medica, nell'intento di rilevarne, anche in tali condizioni, gli effetti ed in alcuno come preparazione al successivo atto operatorio.

Esclusi questi casi, cui dedicheremo in seguito una parola di commento, i pazienti veramente idonei al tentativo terapeutico rimangono 13, di cui 12 affetti da ulcera duodenale ed uno da grave e persistente ipercloridria senza dimostrabile ulcerazione. Tali pazienti sono in grande maggioranza uomini (11 di fronte a 2 donne), ma ciò solo per ragioni contingenti, relative alla distribuzione dei due sessi nella nostra Clinica.

L'esito della cura fu desunto dall'osservazione clinica, protratta a lungo, di regola per parecchi mesi, e, sempre che fu possibile, da una ripetizione del controllo radiologico e degli esami di laboratorio.

Di questi 13 malati in uno (portatore di rilevanti fatti di periduodenite) l'esito della cura fu completamente negativo: permasero in lui non solo la pirosi post-prandiale, ma anche talora violente crisi dolorose; fu in secondo tempo consigliato l'intervento chirurgico. In un altro ammalato (quello in cui coesisteva un'epatite cronica) la terapia sortì esito modesto: scomparsa

(1) MELLI e BOGGIAN. Min. Med., *21*, n. 11, 1930.

dei dolori, ma persistenza di pirosi post-prandiale, talora abbastanza spiccata, e di eruttazioni acide. Va notato che in tutti e due questi ammalati non fu superata, per ragioni contingenti, la dose di mmgr. 5 quotidiani.

Negli altri 11 pazienti l'esito della terapia fu soggettivamente ottimo, essendosi attenuata fino a completamente scomparire ogni sensazione molesta, e ciò malgrado il riprendere di una normale alimentazione ed attività. In qualche soggetto soltanto riaffiora saltuariamente una modesta sensazione di pirosi, solo eccezionalmente dolorosa e subito dominata da uno qualsiasi dei comuni medicamenti antiacidi. Anche in questi il vantaggio si è per lo più manifestato quando ci si avvicinò alle dosi di 5-6 mmgr. quotidiani.

Di questi 13 malati in 7 fu potuto ripetere a distanza l'indagine radiologica. Questa rivelò in tutti i casi netto miglioramento della sindrome funzionale, e cioè diminuzione od abolizione dello stato spastico, sostituito anzi in taluni casi da un'evidente ipotonia gastrica e duodenale; minor dolorabilità alla pressione sotto lo schermo, maggior espansibilità del bulbo duodenale. In tre casi inoltre si ebbe totale scomparsa dell'immagine di nicchia. Questa viceversa permase negli altri 4 malati, tuttavia ridotta di volume rispetto alla prima indagine (1).

Si tenga presente che quasi senza eccezione avevamo a che fare con soggetti sofferenti da molti anni, dei quali non pochi avevano sperimentato senza successo numerose cure. Fra gli altri merita ricordo un soggetto sofferente di pirosi continuativa e di accessuali violentissime crisi dolorose epigastriche da circa 19 anni, già sottoposto a laparatomia semplice per sospetto di calcolosi epatica, risultata inesistente al tavolo operatorio, ed in cui razionali cure mediche di riposo e di dieta erano state più volte tentate senza successo; in questo caso la terapia atropinica non solo troncò decisamente ogni disturbo sia pur minimo, ma un recente controllo radiologico informa della « completa scomparsa di ogni segno diretto ed indiretto di ulcera duodenale al più attento e minuzioso esame ».

Dei 4 soggetti, che abbiamo specificato come di pertinenza chirurgica, la terapia non diede nessun risultato nella paziente affetta da ulcera gastrica callosa, che consegnammo quindi al chirurgo in immodificate condizioni. La malata viceversa, che aveva presentato ripetute e gravi emorragie, ricavò dalla terapia un beneficio immediato, in quanto vi fu pronta remissione di ogni disturbo e completa scomparsa di sangue (chimicamente ricercato) dalle feci. Ci parve tuttavia prudente, data la minacciosità dei sofferti incidenti, una volta ristabilitasi la paziente nelle sue condizioni generali, di consigliare egualmente l'atto operativo (2). Dei due malati che presentavano fatti di stenosi pilorica, uno sopratutto, il più grave, merita qualche parola di commento. Si trattava di un uomo sulla quarantina, di professione guar-

(1) Ai tre ammalati, in cui scomparve anche radiologicamente ogni segno di ulcera, è da aggiungerne un quarto, che abbiamo rivisto recentemente e di cui è detto nella nota che segue.

(2) Questa ammalata abbiamo rivisto recentemente, quando già erano composte le bozze della presente nota; contrariamente al consiglio datole l'ammalata non si sottopose ad atto operatorio ed invece di sua iniziativa continuò il trattamento atropinico. Dall'inizio della terapia a tutt'oggi, e cioè da circa quattro mesi, l'ammalata non ha più accusato il minimo disturbo ed un controllo radiologico eseguito in questi giorni dimostra totale scomparsa della nicchia prima osservata.

diano notturno, da lunghi anni sofferente non gravemente per disturbi gastrici, il quale da parecchi mesi aveva cominciato ad avvertire senso di peso doloroso all'epigastrio e saltuariamente aveva avuto vomito alimentare. Questo nelle ultime settimane e più ancora negli ultimi giorni prima dell'ingresso in Clinica si era fatto continuo, incoercibile, rendendo difficile l'assunzione di ogni cibo e bevanda, disidratando il paziente. All'esame radiologico si notava un'ulcera stenosante del piloro e una cospicua gastrectasia, rilevabile del resto anche all'esame fisico diretto. Il malato giunse pertanto alla nostra osservazione in condizioni di gravità tali da renderci perplessi sulla sopportabilità del pur indispensabile atto operatorio, e fu questa la ragione che ci consigliò di perdere ancora qualche giorno nel tentativo di migliorare in via medica le condizioni generali del paziente prima di affidarlo al chirurgo. L'esito della terapia, condotta con progressione accelerata, fu superiore ad ogni nostra attesa: il vomito sollecitamente si ridusse e, raggiunti i 5 mmgr., completamente cessò, potendo in tal modo il malato riprendere un'alimentazione pressochè normale, riacquistando rapidamente di peso, di tono, di crasi sanguigna.

L'esito della terapia fu anzi talmente brillante che il malato, il quale prima invocava l'atto operatorio liberatore, non voleva più sottostarvi e dovemmo impiegare tutta la nostra capacità di persuasione per convincerlo ad affidarsi al chirurgo, in ben altre condizioni e quindi con ben altra prognosi che all'inizio, quando fu da noi accolto. Anche nell'altro soggetto affetto da ulcera duodenale con relativa stenosi pilorica (del precedente tuttavia assai meno grave) l'esito della cura (che raggiunse i 9 mmgr. quotidiani) fu insperatamente buono, tanto da portare alla rapida scomparsa di ogni disturbo, mentre radiologicamente si constatava un tempo di transito rifattosi pressochè normale. Le condizioni del paziente apparivano anzi così completamente rifiorite, che non ci parve il caso al momento di insistere per l'intervento operativo, che potrà eventualmente trovar luogo in un secondo tempo.

Questa, sui fatti spastici e sul vomito in corso o meno di processi ulcerosi, è probabilmente fra le principali azioni dell'atropina e fra le principali sue indicazioni. Anche in un'altra malata nostra, di cui abbiamo dato sommaria notizia nell'altro gruppo di pazienti — una giovane donna affetta da ulcera duodenale senza fatti stenotici, ma ugualmente con vomito persistente — tale manifestazione fu fin dai primi giorni jugulata dalla terapia atropinica.

Ci sembra utile a tal proposito osservare che anche in questa categoria di malati, al contrario delle previsioni di Siegmund, nessun fenomeno spiacevole ebbe ad osservarsi e tanto meno alcun disturbo della canalizzazione intestinale. Quelli anzi di questi pazienti — e già l'abbiamo accennato — che presentavano una consociazione, notoriamente frequente, della sindrome ulcerosa con una stipsi di tipo spastico, conseguirono, attraverso il trattamento e pur rinunziando ad ogni lassativo, anche se abitualmente usato, una pronta normalizzazione delle funzioni intestinali.

Altro fatto che merita rilievo è il comportamento della secrezione gastrica in corso di terapia. In buon numero dei nostri pazienti, e precisamente in otto di essi, la secrezione gastrica sia a digiuno sia dopo iniezione di istamina, con prelevamenti frazionati come d'uso, fu studiata prima del-

l'inizio della terapia ed in corso od al termine di essa. Con assoluta costanza in tutti potemmo constatare, di fronte a valori della secrazione acida elevati in partenza, valori all'incirca uguali ed in qualche caso superiori in pieno trattamento atropinico o alla fine di esso: e ciò malgrado fosse in atto una remissione dei sintomi, in alcuni casi di tale entità da potersi parlare di una vera e propria guarigione, anche radiologicamente confermata.

A titolo di esempio riportiamo i valori rilevati in due casi prima e dopo la cura.

TABELLA. n. 1.

	Prima del trattamento					Dopo 41 giorni di trattamento				
	A digiuno		Dopo istamina			A digiuno		Dopo istamina		
Tempo di estrazione .	0′	20′	15′	30′	45′	0′	20′	15′	30′	45′
Quantità cc.	95	47	165	80	70	50	50	60	100	35
HCl gr. ‰	1.13	2.62	2.95	2.86	2.19	0.58	2.26	3.50	3.84	3.54
Acidità totale . . .	1.46	2.84	3.39	3.15	2.51	1.02	2.92	3.83	4.30	4.01

Scomparsa di ogni sintomatologia soggettiva ed oggettiva.
Scomparsa della nicchia, prima radiologicamente constatata.
Al momento del 2° sondaggio il p. assumeva mmgr. 7,5 di atropina nelle 24 h.

TABELLA n. 2.

	Prima del trattamento					Dopo 98 giorni di trattamento				
	A digiuno		Dopo istamina			A digiuno		Dopo istamina		
Tempo di estrazione .	0′	20′	15′	30′	45′	0′	20′	15′	30′	45′
Quantità cc.	110	75	95	80	30	110	45	60	70	65
HCl gr. ‰	1.71	1.97	2.81	3.65	3.35	1,42	2 61	3.10	3.65	3.28
Acidità totale. . . .	2.19	2.29	3.18	4.12	3.61	2,04	2.90	3.50	4.01	3.65

Scomparsa di ogni sintomatologia soggettiva ed oggettiva.
Miglioramento della sindrome radiologica, tuttavia con persistenza di nicchia. Al momento del 2° sondaggio la p. assumeva mmgr. 15 di atropina nelle 24 h.

Quelli segnati sotto il n. 1 si riferiscono a un malato, in cui alla completa guarigione clinica faceva riscontro una perfetta guarigione radiologica.

In questo la terapia, condotta a dosi crescenti, aveva raggiunto in poco più d'un mese il valore di mmgr. 7,5. I dati riferiti sotto il n. 2 riguardano viceversa una giovane donna, in cui radiologicamente solo si ottenne un cospicuo miglioramento, ma non la scomparsa della nicchia, mentre la remissione clinica dei disturbi fu piena e duratura. Tal caso è di particolare interesse, perchè in esso fu raggiunta, nello spazio di tre mesi circa, una dose di atropina relativamente elevata, cioè 15 mmgr., e malgrado ciò, co-

m'è facile vedere, pressochè immutato permase lo stato ipercloridrico, in assenza, ripetiamo, anche del più modesto senso di pirosi.

Tale constatazione si presta a diverse considerazioni. Prima di tutto dobbiamo dire che il risultato, lungi dal venir per noi a sorpresa, s'accorda con quanto ci era noto dalle ricerche di Popielski e da quelle ormai antiche di uno di noi (Molinari-Tosatti) (1) sul meccanismo della secrezione gastrica da istamina e sulla mancata inibizione di questa per parte dell'atropina. La constatazione odierna, vero esperimento farmacologico nell'uomo, conferma tali ricerche, ed è viceversa in contrasto sia con la corrente erronea presunzione terapeutica, che attribuisce all'atropina un'azione moderatrice della secrezione gastrica, sia colle affermazioni di Guggenheim e di altri, che farebbero dell'atropina un'antagonista dell'istamina di fronte alla secrezione gastrica. Senza dilungarci più oltre su questo punto, potremmo anche dire che tale constatazione può valere di indiretta riprova del meccanismo vasomotorio della secrezione gastrica da istamina.

Dal punto di vista clinico poi altri due fatti sono meritevoli di qualche parola. Da un lato cioè — e già l'abbiamo accennato — l'indipendenza fra constatazione obiettiva di ipercloridria e sensazione soggettiva di pirosi, la quale ultima è d'altra parte possibile rilevare — e noi stessi l'abbiamo constatato più volte — non solo in soggetti normo-chilici, ma anche in achilici. Evidentemente tale sensazione patologica è assai più in relazione colla specifica individuale sensibilità che coll'entità dello stimolo in causa.

L'altro fatto di ordine clinico meritevole di esser rilevato è la persistenza di ipercloridria dopo intervenuta guarigione dell'ulcera (almeno che così fosse ci lascia presumere il reperto radiologico). Tale constatazione, pur con ogni riserva legata alla scarsità della casistica, porterebbe a considerare l'ipercloridria non quale conseguenza del fatto ulcerativo, ma quale condizione preesistente, necessaria o forse soltanto favorente il perdurare e cronicizzarsi di un fatto ulcerativo occasionale: favorente cioè la trasformazione di un'ulcerazione acuta banale nella vera ulcera peptica cronica dello stomaco e del duodeno.

Circa l'esito della cura atropinica i risultati sono quelli che sono ed ogni lettore può interpretarli come crede e trarne le deduzioni che crede. Noi non intendiamo in alcun modo sopravalutare l'efficacia di questa cura e non crediamo affatto di avere in essa trovato la panacea dell'ulcera gastrica e duodenale, nemmeno limitatamente ai casi, per noi, di più stretta pertinenza medica. Tuttavia che tale trattamento col porre a riposo la muscolatura del viscere, col soppprimere i fatti spastici, costituisca per lo meno un fattore di guarigione, per lo meno faciliti l'opera risanatrice della natura, ci sembra fuor di dubbio.

L'aver noi usato accanto all'atropina altri sussidî terapeutici, ed in particolare l'avere in ogni caso fatto ricorso al riposo stretto e ad una dieta rigorosa, può fare apparire meno probativi dell'efficacia del trattamento i risultati nostri. Noi a tali sussidî dell'arte abbiamo fatto egualmente ricorso per rispetto alla persona del malato, che ci è giunto per lo più in piena acuzie dei suoi disturbi; che tali sussidi abbiano giocato una parte nei risultati

(1) Molinari-Tosatti. Boll. Soc. It. Biol. Sper., *3*, 931, 1928 e Arch. Scienze Biol., *13*, 97, 1928.

ottenuti non escludiamo affatto ed anzi lo riteniamo probabile; se tale non fosse la nostra convinzione, non avremmo ad essi fatto ricorso. Tuttavia a noi sembra indubitabile che la terapia atropinica ad alte dosi abbia manifestamente influito sul decorso morboso, che non siamo soliti vedere nè così favorevole nè così costantemente e cospicuamente sensibile alla terapia. In particolare la completa scomparsa di una manifesta immagine di nicchia nel breve periodo di 30-40 giorni, la pronta cessazione del vomito, il rapido ripristinarsi, pressochè totale, di una canalizzazione gravemente ostacolata, non crediamo possano essere interpretati all'infuori del trattamento atropinico.

Molti altri potrebbero essere i campi di applicazione del trattamento atropinico ad alte dosi: per esempio, apparirebbe verosimile che da esso potessero trarre beneficio talune forme di stipsi spastica, forse le crisi tabetiche, ecc.

In alcune di queste forme non abbiamo creduto di sperimentare, tenuto conto della loro mitezza in rapporto colla severità e lunghezza della cura; in altre, perchè non ci se n'è data finora l'occasione.

Ma, comunque sia, col trattamento atropinico ad alte dosi la terapia ha conquistato una nuova ed importante arma, sulle cui future possibilità di applicazione non è ancor detta l'ultima parola.

Di tali possibilità la presente nota non ha voluto essere che un saggio.

RIASSUNTO.

La terapia atropinica ad alte dosi, introdotta da Römer nel trattamento del Parkinsonismo encefalitico e da tempo sperimentata con successo, è applicata per la prima volta alla cura di soggetti asmatici ed affetti da ulcera duodenale e gastrica. Sono riferiti con qualche dettaglio le modalità di esecuzione della cura ed i risultati ottenuti, in genere favorevoli; inoltre considerazioni sono aggiunte sul meccanismo di azione della cura stessa.

II.

ISITITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: On. Prof. E. MORELLI

Osservazioni sul comportamento dell'idremia in soggetti affetti da tubercolosi polmonare

Dott. G. BOTTARI.

È dimostrato che nella tubercolosi polmonare esistono turbe del ricambio idrico che possono avere una ripercussione sul contenuto in acqua del sangue. Esse sono essenzialmente sostenute dai seguenti dati:

1) Müller e Quincke hanno dimostrato che nei cadaveri di tubercolosi polmonari i muscoli scheletrici sono più ricchi di cloro e di acqua che non i muscoli dei cadaveri di altre malattie. Infatti, posti nell'acqua distillata, dimostrano una maggiore tendenza alla imbibizione.

2) Meyer-Bisch, Brieger ed altri hanno trovato che la prova di Volhard (carico di acqua) dà in quasi tutti i malati di tubercolosi una eliminazione ritardata.

3) Stein ha riscontrato che la prova di Aldrich-Mac Liure (bolla intradermica di soluzione fisiologica) dimostra un ritardo nel riassorbimento.

4) Iniezioni di tubercolina in animali sani con fistola del dotto toracico determinano un aumento del deflusso della linfa e la produzione di una linfa più ricca di proteine che di norma (Gartner e Römer, Meyer-Bisch e Peterson).

5) Le cure tubercoliniche provocano a volte nei malati di tubercolosi polmonare aumenti così rapidi del peso corporeo da non potersi spiegare altrimenti che con una ritenzione idrica (Saathoff).

6) Forti dosi di tubercolina iniettate a soggetti tubercolotici permettono di rilevare alterazioni del contenuto in acqua del sangue e dei tessuti, a volte nel senso di un aumento dell'idremia e del peso corporeo, a volte invece nel senso inverso (Meyer-Bisch, Pockels).

Sembra quindi evidente che i veleni tubercolari hanno influenza sul ricambio idrico nei malati di tubercolosi polmonare.

Gli studi che in questi ultimi tempi si sono venuti intensificando sull'idremia hanno dimostrato che in un gran numero di malattie, fra loro anche diversissime, ad etiologia infettiva o non infettiva, si verificano variazioni dalla norma di essa.

I diversi autori che si sono occupati dell'argomento (Widal, Hachard, Müller e Quincke, Meyer-Bisch, Stein, Aldrick e Mac Liure, Weil, Nonnenbruch, Grawits, Landris e Leopold, Diaz, Bilschowsky e Mifion e in Italia Greppi, Greppi e Ratti, Buccianti, Parino, Levi e Castellani, Bettoni e De Leonardi, Villa, Pellegrini, ecc.) hanno eseguito le loro ricerche in genere con metodi diversi.

Essi hanno inoltre preso in osservazione numeri limitati di malati e più che altro si sono basati sul ricambio idrosalino dopo prove di carico (con introduzione per via orale o endovenosa o rettale di acqua o di soluzioni saline o glucosate).

In base a tali constatazioni, con una serie di indagini mi sono proposto di conoscere il comportamento del tasso idremico in soggetti affetti da tubercolosi polmonare.

All'uopo ho preso in esame 107 casi, scegliendone tra i tipi più vari da quelli clinicamente guariti a quelli in istato gravissimo premortale.

Tra le varie tecniche che vengono suggerite per tale studio ho scelto quella del residuo secco, ritenendola più probativa e più rispondente allo scopo del mio lavoro.

Il sangue assorbito su carta bibula viene pesato con bilancia di torsione di Bang prima e dopo essiccamento; la differenza rappresenta il contenuto idrico del sangue prelevato.

Procedimento: si ritagliano dei quadrettini di carta bibula di circa cm. 3 di lato e introdotti in un pesa filtro scoperchiato, si pongono in termostato a 100° per almeno un'ora. Al momento dell'esame si pesa con la massima rapidità la cartina per conoscere la tara, nel mentre un assistente pratica, previa disinfezione, una puntura mediante ago di Fraenkel ad un dito. Si fa quindi assorbire alcune goccie di sangue con la massima celerità, in maniera che la cartina non assorba l'umidità dell'aria. D'altra parte, bisogna avere l'avvertenza di evitare qualsiasi manovra di spremitura del dito: il sangue deve uscire spontaneamente, altrimenti si alterano i rapporti dei componenti sanguigni. Come pure non si dovrà imbibire troppo il quadratino di carta, perchè una quantità eccessiva del sangue può provocare durante il successivo essicamento il distacco di particelle di albumine coagulate o di sali, ed anche perchè l'evaporazione dell'acqua si fa più lentamente e meno perfettamente, venendo a trovarsi gli strati profondi coperti da una spessa crosta di albumina solificata. Pertanto è bene che la quantità del sangue da esaminare non superi i 150 mgr.

Appena la cartina è imbibita, si ripesa con la bilancia di torsione di Bang e si ripone in termostato per l'essicamento; in termostato la cartina imbibita deve stare almeno tre ore, ossia fino a che si è ottenuto un peso costante della cartina essicata.

Il calcolo si fa nel seguente modo: si sottrae la tara sia dal peso della cartina imbibita sia dal peso della cartina essicata e si ottiene così il residuo

secco (rs) della quantità di sangue prelevata per l'esame (q). Onde riportando a cento si avrà:

$$q : rs : : 100 : x$$

$$\text{per cui } x = \frac{rs \times 1000}{q}$$

Avuto così il residuo secco percentuale, per differenza si avrà l'idremia percentuale. Ho così ricercato prima i valori dell'idremia a digiuno nel sano e poscia nel tubercolotico.

Per i necessari confronti ho dapprima eseguito una serie di ricerche su individui normali. Da questo ho tratto la media fisiologica che del resto non si discosta da quelle conosciute.

Il materiale patologico può essere distribuito in tre gruppi:

1) soggetti con forma stabilizzata e soggetti guariti da tubercolosi polmonari;

2) soggetti affetti da tubercolosi polmonare con tossiemia lieve;

3) soggetti affetti da tubercolosi polmonare con tossiemia grave.

I risultati sono stati i seguenti:

I° Gruppo: *Soggetti sani.*

N.	Nome		
N. 1	Tinti	idremia	78,87
» 2	Paolo	»	79,13
» 3	Naz.	»	79,03
» 4	Teresa	»	78,47
» 5	Maria	»	78,59
» 6	Anna	»	79,05
» 7	Giulietta	»	89,20
» 8	Bianca	»	78,49
» 9	Maria	»	79,60
» 10	Aldo	»	78,62
» 11	Giuseppe	»	79 —
» 12	Guido	»	78,92
» 13	Bruno	»	79,37
» 14	Riccardo	»	79,42
» 15	Giulio	»	78,69

N. d'ordine	Cognome e Nome	Diagnosi	Cure fatte o in corso	Idremia
		Soggetti guariti da t.b.c. polmonare		
1	S. Pasquale	Esiti di lobite ulcerata S. attualmente guarita.	Toracopl. a. l. e. parziale inf. e frx. S.	78.87
2	L. Selvaggia	Esiti di caverna isolata dell'apice S.; guarita.	Toracopl. comb., frx. S.	78.63
3	P. Regina	Esiti di forma fibroulcerosa ed empiema para-pnt. S.; guarita.	Toracopl. a. l. e. inf. S. e detens. progressiva con lavaggio.	78.55
4	T. Ersilia	Esiti di forma fibroulcerosa del lobo super. D.; guarita.	Toracopl. ant. l. e. parz. super D.	79.23
5	B. Giulia	Esiti di lobite ulcerata D. ed empiema para-pnt. D.; guarita.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. e frx. D.; detensione progressiva con lavaggio D.	79.71
6	D. Gemma	Esiti di forma ulcerofibrosa del lobo sup. S.; guarita.	Toracopl. ant. lat. e. par. sup. S. frx.	78.25
7	L. P. Domenico	Esiti di forma ulcerocaseosa del lobo super. S.; guarita.	Pnt. S. effic.	79.73
8	B. Teresa	Esiti di forma fibrocavitaria lobo sup. S.; guarita.	Pnt. S. effic.	79.14
9	A. Lucia	Esiti di lobite ulcerata lobo superiore D.; guarita.	Toracopl. ant. l. e. parz. sup. D. e frx.	79.38
10	F. Giovanna	Esiti di lobite ulcerata del lobo super. D.; guarita.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. e frx D.	78.67
		Soggetti con forma stabilizzata		
1	R. Anna	Esiti di caverna basilare da infiltrato precoce S. C. G. buone.	Pnt. eff. S.	78.00
2	P. Fernando	Infiltrato tisiogeno sottoclav. S. in completa regressione. C. G. buone.	Pnt. eff. S.	78.77
3	G. Rino	Pnt. efficiente per infiltrato precoce S. C. G. buone.	Pnt. eff. S.	77.77
4	C. Sestilio	Pnt. effic. per polm. caseosa del lobo infer. D.; orma regredita. C. G. buone.	Pnt. effic. D.	78.57
5	D. A. Giorgio	Forma fibrocavit. del lobo super. S. C. G. buone.	Toracopl. antero-later. e. parziale super. S. e frx. S.	80.50

N. d'ordine	Cognome e Nome	Diagnosi	Cure fatte o in corso	Idremia
		Soggetti affetti da t.b.c. polmonare con tossiemia lieve		
1	M. Valeria	Forma ulcerocaseosa S. con diffusione controlat. micronodulare. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e. t. S. e frx. S.	79.36
2	S. Enrico	Fibrotor. cav. S. con piccola sacca empiematica. C. G. buone.	Pneumotoracent. con lavaggio.	79.04
3	C. Maria	Forma fibroulcer. S. C. G. buone.	Toracopl. ant. lat. e. e frx. S.	79 35
4	A. Lucia	Forma ulcero-caseosa lobo sup. S. C. G. buone.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. S.	79.15
5	G. Marianna	Forma ulcero-caseosa lobo sup. D. C. G. discrete.	Pnt. D. eff.	78.40
6	B. Olga	Esiti di forma ulcero-caseosa lobo sup. S. C. G. buone.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. S. e frx. S.	78.45
7	P. Adriana	Pnt. eff. D. per lesioni ulcero-caseose lobo sup. D. C. G. buone.	Pnt. D. eff.	78.61
8	C. Pietro	Pnt. eff. D. per infiltrato precoce sottoclaveare D. C. G. buone.	Pnt. D. eff.	78 24
9	C. Nicola	Forma cavitaria lobo sup. S. Pleurite essud. parapnt. C. G. buone.	Pnt. S. frx. S. Oper. di Jacobocus. Pnt.	78.24
10	C. Pietro	Forma fibrocavitaria del lobo sup. S. C. G. discrete.	Pnt. S. eff.	78.89
11	C. Antonio	Infiltrato precoce infraclav. S. in cura di Pnt eff. C. G. ottime.	Pnt. S. eff.	78.18
12	F. Vittorio	Lobite super. escavata D. Infiltrato infraclav. S. C. G. buone.	Pnt. bilat. eff.	78.68
13	S. Vincenzo	Forma micronodul. degli apici a tendenza diffusiva apico-caudale. C. G. discrete.	Cure generali.	79.67
14	S. Alfredo	Forma micronod. bilat. a tipo confluente a S. C. G. discrete.	Cure generali.	79.11
15	B. Giuseppe	Pnt. S. ineff. per infiltrato sottoclav. ulcerato. C. G. buone.	Pnt. S. ineff. per aderenze multiple.	78.34
16	R. Italo	Forma ulcerocaseosa bilater. T.b.c. laringea. C. G. discrete.	Cure generali.	79.12
17	C. Antonio	Forma ulcerocaseosa S. con diffusione micronodulare controlat. C. G. discrete.	Cure generali.	79.17
18	G. Vittorio	Forma ulcerocas. pluricavit. S. con diffusione micronodul. controlat. C. G. scadenti.	Toracopl. a. l. e. parz. S.	77.58
19	B. Diodato	Forma fibro-ulcer. con caverna mediotoracica S. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e. t. S. e frx. D.	78.37
20	R. Igino	Forma ulcero-caseosa a tipo lobite del lobo super. D. già escavata. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e. t. D. e frx. D.	77.89

Seguito dei "Soggetti affetti da t. b. c. polmonare con tossiemia lieve,,

N. d'ordine	Cognome e Nome	Tipo clinico	Cure fatte o in corso	Idremia
21	F. Pietro	Forma ulcerofibrosa bilat. in cura di pnt. bilat. T.b.c. renale S. C. G. scadenti.	Pnt. bilat. eff.	78.76
22	L. Angelo	Forma ulcerocaseosa del lobo inferiore D. con grossa caverna basale. C. G. buone.	Toracopl. a. l. e. parz. inf. e frx. D.	79.09
23	D. L. Luigi	Forma ulcerocaseosa del lobo inferiore D. con grossa caverna basale. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e. parz. inf. e frx. D.	80.44
24	S. Concetta	Lobite ulcerata S.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. S. e frx. S.	80.43
25	D. Gemma	Forma microcavernulare lobo superiore S. C. G. buone.	Toracopl. a. l. e. parz. sup. S. e frx. S.	80.00
26	M. Jole	Forma fibroulcerosa del lobo superiore D. C. G. buone.	Pnt. S. eff.	78.07
27	D. N. Lina	Forma ulcerofibrosa con caverna infraclav. S. in regressione. C. G. ottime.	Toracopl. a. l. c. totale S. e frx. S.	77.87
28	B. Regina	Grossa caverna isolata dell'apice S. in soggetto luetico. C. G. deperite.	Toracopl. comb. S. frx. S.	79.08
29	D. P. Assunta	Piopnt. D. saccato. Esiti di lobite D. C. G. buone.	Toracopl. combinata D. Pneumotoracent. con lavaggio.	79.73
30	C. Maria	Caverna isolata dell'apice S. C. G. buone.	Toracopl. S.	79.40
31	C. Anna	Forma ulcerofibrosa bilaterale. C. G. buone.	Pnt. bilaterale.	78.66
32	D. Francesco	Forma micronodulare biapicale con tendenza alla cicatrizzazione; enfisema bil. C. G. buone.	Cure generali.	78.70
33	B. Armando	Forma fibro-ulcerativa D. Forma fibro-nodulare apicale e medio-toracica D. C. G. buone.	Pnt. D. incompleto per sinfisi totale dell'apice ma lievem. effic. clinicamente e radiolog.	79 6[illegible]
34	F. Giovanni	Linfoadenite cronica latero-cervicale S. aperta. Focolai metastatici dell'apice D. Completa guarigione della fistole. Inattività delle lesioni polmonari. C. G. buone.		79.48
35	C. Gino	Forma fibrocavitaria ed empiema parapnt. D. C. G. buone.	Pnt. D. operato di Iacobaeus. Toracontesi con lavaggio.	78.93
36	B. Francesco	Forma ulcerocaseosa S. con caverne multiple del lobo super. e forma fibronodulare del polmone D. T.b.c. intestinale. C. G. discrete.		78.68

Seguito dei "Soggetti affetti da t. b. c. polmonare con tossiemia lieve,,

N. d'ordine	Cognome e Nome	Tipo clinico	Cure fatte o in corso	Idremia
37	Z. Carmine	Forma ulcerocaseosa del lobo superiore S. C. G. buone.	Toracopl. a. l. parz. sup. e frx. S.	77.72
38	M. Aldo	Forma fibrocavitaria. Idropnt. C. G. buone.	Pnt.si, toracopl. a. l. S.	78.83
39	D. P. Antonio	Forma fibrocavitaria D. C. G. buone.	Pnt. D. ineff. Toracopl. a. l. parz. super.	77.45
40	D. S. Danilo	Forma fibrocavitaria del lobo superiore D. Laringite tubercolare. C. G. buone.	Toracopl. a. l. e. tot. e frx. D.	78.75
41	A. Orazio	Forma fibroulcerosa bilater. C. G. buone.	Cure generali.	78
42	R. Rino	Forma fibrocavit. lobo super. S. C. G. buone.	Toracopl.	77.49
43	I. Lorenzo	Forma fibrocavit. apice D. in cura di pnt. Esiti d'infiltrato precoce ulcerato a S.	Pnt. D. Toracopl. a. l. e. parz. super. S. e frx. S.	78.53
44	I. Carmine	Forma fibrocavitar. del lobo superiore D. C. G. buone.	Toracopl. a. l. D.	77.78
45	D. A. Pasqua	Forma fibroulcerat. D. con diffusione omolaterale e intestinale. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e. tot. D.	79 31
46	M. Libera	Forma fibrocavernulare apice D. C. G. buone.	Toracopl. parz. sup. a.l.e. D. e frx.	79.73
47	I. Franca	Cav. isolata dell'apice S. C. G. buone.	Toracopl. comb. e frx. S.	80.13
48	M. Maria	Forma fibrocavit. apicale S. C. G. buone.	Pnt. S. effc.	79.
49	A. Rosetta	Grossa caverna paramediastinica S. C. G. buone.	Toracopl. atipica e frx. S.	79.85
50	L. Rosina	Grossa caverna apicale S. Diffusione micronodulare controlaterale. C. G. buone.	Pnt. parz. S. Torac. dem.	79.86

3. Gruppo: Soggetti affetti da t. b. c. polmonare con tossiemia grave

N. d'ordine	Nome e Cognome	Diagnosi	Cure fatte o in corso	Idremia
1	B. Amelia	T.b.c. ulcerocaseosa bilat. Insuff. cardio-renale. C. G. gravi.	Oper. Toracopl. a. l. s.	80.43
2	C. Vita	Forma ulcerocaseosa polmonare e piopnt. ineff. S. C. G. gravi.	Pnt.si con lavaggio.	81.46
3	N. Pia	Piopnt. ineff. per lesioni essudative del lobo super. S. Nefrite acuta. C. G. gravi.	Pnt.si con lavaggio a S. Pnt. a D.	80.84
4	L. Palmira	Forma ulcerocaseosa bilat. C. G. gravissime.	Pnt. bilater. ineff.	83.73
5	C. Elisabetta	Forma ulcerocaseosa bilat. C. G. gravissime.	Pnt. S.	82.83
6	C. Olinda	Forma ulcerocaseosa bilat. C. G. gravissime.	Toracopl. a. l. e. t. S. Pnt. D.	81.69
7	S. Anna	Infiltrato parailale in cura di pnt. ineff. D.	Pnt. D.	83.02
8	T. Caterina	Forma ulcerocaseosa bilater. C. G. gravissime.	Toracopl. S.	82.78
9	D. C. Italia	Forma ulcerocaseosa a S. T.b.c. intestin. C. G. gravissime.		83.10
10	S. Ida	Forma essudativa del lobo super. S. C. G. gravi.	Pnt. S.	80.00
11	F. Pietro	Lobite super. D. in cura di pnt. eff. C. G. gravi.	Oper. di Iacoboeus. Pnt. D. eff.	83.08
12	R. Giorgio	Lobite super. D. con empiema parapnt. Diffusione controlater. a tipo bronco pneumonico. C. G. gravi.	Pnt. D. completato con Iacoboeus e frx. pnt.si e lavaggio	80.45
13	M. Mario	Fibrotorace pleurico D. C. G. scadenti.	Toracoplast. demolitiva.	81.11
14	F. Silvano	Forma ulcerocaseosa D. T.b.c. renale. C. G. scadute.	Pnt. sobtotale D.	82.86
15	R. Alberto	Empiema fistolizzato D. C. G. gravissime.	Lobectomia D. Medicature con lavaggio.	83.84
16	C. Francesco	Forma ulcerocaseosa con caverna infracl. D. C. G. discrete.	Toracopl. a. l. e t. D.	84.14
17	G. Rosina	Forma ulcerocaseosa D. C. G. discrete.	Pnt. parz. D. infer. e toracopl. parz. sup. a. l.	82.40
18	V. Maria	Grossa caverna del lobo infer. D. C. G. gravi.	Toracopl. combinata.	84.07
19	C. Bruna	Cirrosi cavernulare apicale D. Fistola da ascesso subfrenico. Amiloidosi. C. G. gravi.	Operata per l'ascesso	84.07
20	D. R. Camilla	Fibrotorace cav. D. Broncopolm. bas. D. C. G. gravi.	Toracopl. demolit. D.	81.

Seguito dei "Soggetti affetti da tubercolosi polmonare con tossiemia grave

N. d'ordine	Cognome e Nome	Diagnosi	Cure fatte o in corso	Idremia
21	F. Natalia	Forma fibroulcerosa bilat. C. G. gravi.		82.07
22	P. Maria	Forma ulcerofibrosa S. C. G. gravi.	Toracopl. a. l. S.	85.29
23	S. Leudonia	Forma fibrocavitaria S. C. G. gravi.	Toracopl. demolitiva S.	81.42
24	M. Regana	T.b.c. ulcerofibrosa bilater. C. G. gravi.	Apicol. sempl. D. Pnt. S.	81.29 84.82
25	D. R. Michele	Fibrotorace cavit. D. Destrocardia. Nefrite cronica G. G. gravi.	Toracoplastica atipica demolitiva.	80.39
26	G. Ascenza	Grossa caverna mediotorac. S. C. G.	Pnt. laterobas. ineff. e toracopl. demol. D.	84.91
27	A. Amelia	Forma fibro-ulcerosa D. C. G. gravi.		
28	P. Elena	Forma fibrocavitaria D. C. G. gravi.	Toracopl. demolit.	82.47
29	R. Vittorina	Grossa caverna apicale D., diffusione micron. confluente a S. C. G. gravi.	Toracoplast. demolit. D. Pnt. a S	81.36
30	F. Maria	Forma fibro ulcer. con caverna sottoclav. C. G. gravi.	Toracopl. ant. lat. e. t. D.	81.82
31	M. Maria	Forma fibro ulcer. D. C. G. gravi.	Toracopl. a l. e. D.	81.82
32	C. Angelo	Forma ulcero fibr. ed empiema parap. S. C. G. gravi.	Pnt.si con lavaggio S.	84.82

Descrizione dettagliata dei casi con variazioni più manifeste del tasso idremico

Cognome e Nome	Idremia	
M. Maria	87.02	Tubercolosi polmonare bilaterale a tipo broncopneumonico con focolai già in via di ulcerazione a destra. Grave stato tossiemico. Temperatura etica con elevazioni serotine di 38°,5-39°,5. Grave stato di denutrizione. Sanguificazione scarsa con accentuato pallore e succulenza dei tessuti. Tosse con abbondante espettorato Koch positivo.
M. Maria	88.50	Tubercolosi polmonare bilaterale a tipo broncopneumonico a destra con gravi fatti ulcerativi del lobo superiore e medio. Diffusione micro-nodulare controlaterale con tendenza alla confluenza. Grave stato tossiemico. Anemia accentuata con marcato pallore e succulenza dei pigmenti. Tosse con abbondante espettorato Koch positivo. Temperatura etica tra 38°-39°.
A. Domenico	89.83	Tubercolosi polmonare fibrosa biapicale. Ascesso subfrenico e grave stato di omiloidosi. Anemia marcata con edemi degli arti inferiori. Temperatura febbrile con elevazioni serotine intorno ai 38°-39°. Tosse ed espettorato scarsissimi.

Cognome e Nome	Idremia	
P. Gino	86.37	Tubercolosi polmonare a tipo essudativo con grossa caverna apico-sottapicale e diffusione micro-nodulare a tendenza confluente omolaterale a sinistra e fatti micronodulari del lobo superiore destro. Soggetto già operato di nefrectomia per tubercolosi renale. Tubercolosi laringea. Temperatura tra 37°,8-38°,5 nel pomeriggio.
D. S. Iole	86.54	Tubercolosi polmonare a tipo bronco-pneumonico con ulcerazione a destra in trattamento di pnt. terapeutico e fatti micronodulari con tendenza a confluire controlateralmente. Meningismo. Temperatura serotina tra 38°,5 e 40°. Tosse con abbondante espettorato Koch positivo. Grave stato tossiemico con anemia e succulenza dei tessuti.
M. Domenico	85.17	Pleurite essudativa destra. Tubercolosi polmonare bilaterale ematogena a tipo miliarico subacuto. Tubercolosi intestinale. Condizioni generali scadentissime. Temperatura febbrile con elevazioni serotine tra i 38°-39° e remittenze mattutine sino ai 37°,-37°,5 con abbondanti sudorazioni. Grave stato anemico. Tosse con espettorato Koch positivo.
P. Antonietta	88.51	Tubercolosi polmonare bilaterale fibrocaseosa. Tubercolosi renale sinistra con cistite tubercolare. Nefrectomia sinistra. Temperatura etica con elevazioni serotine a 38°-39°. Grave stato tossiemico. Anemia accentuata con succulenza dei tegumenti. Tosse con abbondante espettorato Koch positivo.
B. Anna	86.44	Tubercolosi polmonare a tipo ulcero-caseoso prevalentemente apicale a sinistra. Tubercolosi renale sinistra. Tubercolosi intestinale. Condizioni generali scadute. Grave tossiemia. Tosse con abbondante espettorato Koch positivo. Notevole anemia. Temperatura normale
I. Emma	85.13	Tubercolosi polmonare a tipo ulcero-caseoso bilaterale. Laringite tubercolare. Condizioni generali gravi. Tossiemia marcata. Notevole stato anemico. Temperatura etica. tosse con abbondante espettorato Koch positivo.
R. Dusolina	85.25	Tubercolosi polmonare ulcero-caeseosa bilaterale. Tubercolosi intestinale. Condizioni generali gravi con notevole stato tossiemico. Temperatura etica con elevazioni a 38°-39°. Anemia accentuata.

***

L'esame dei risultati porta ad una deduzione di carattere generale. I soggetti clinicamente guariti o affetti da lesioni stabilizzate; o comunque da lesioni che non inducono nel complessivo organismo uno stato di evidente tossiemia, si comportano nei riguardi dell'idremia in modo del tutto normale.

Notevoli variazioni al contrario, e sempre nel senso di un aumento, si hanno nei soggetti intossicati e si potrebbe dire che esiste un grossolano parallelismo tra gravità dell'intossicazione e aumento del tasso idremico. Ne danno conferma i reperti dell'ultimo gruppo nel quale sono raccolti i soggetti in istato gravissimo o premortale. In questi il tasso idremico può portarsi persino all' 89 % in confronto della media normale del 79 %.

Volendo precisare come possa modificarsi il tasso percentuale di acqua nel sangue (idremia) dovremo dapprima prendere in esame i fattori che regolano lo scambio idrico emato-tissurale e in secondo luogo quali elementi del sangue circolante possono andare incontro a variazioni dello stato di imbibizione.

Può dirsi che la parete dei capillari rappresenta il setto divisorio tra sangue e tessuti: grazie alla permeabilità di questo setto è possibile l'instaurarsi di correnti di scambi.

Normalmente, se si eccettuano i capillari del fegato e della milza, la permeabilità è limitata all'acqua e ai cristalloidi; in un certo senso quindi si potrebbe parlare di membrana dialitica. Senonchè nell'organismo vivente non ci troviamo come nell'esperienza fisica o fisico-chimica di fronte a una membrana inerte attraverso la quale le correnti s'instaurano in modo ben definito in virtù di forze esteriori di attrazione o di repulsione.

La parete dei capillari funge da membrana biologica per cui lo stato di permeabilità oltre che essere regolato dalla propria struttura è condizionato a molteplici espressioni funzionali.

È evidente che quando i capillari sono ristretti la permeabilità è quantitativamente minore di quando sono dilatati. Ma andiamo oltre.

Allo stato fisiologico non tutti i capillari sono attraversati dal sangue, molti di essi rimanendo collabiti. Lo stato di vuotezza o di replezione è subordinato al tono dei capillari che è regolato in via nervosa e umorale. Quest'ultima regolazione è la più importante perchè per essa la circolazione si adatta in ogni momento al fabbisogno dei tessuti.

Sono molteplici le sostanze svolgenti tale azione di adattamento, così la pituitrina e l'adrenalina aumentano il tono dando vasocostrizione, l'istamina e le sostanze istamino-simili abbassano il tono dando vasodilatazione. Nel primo caso la permeabilità è quantitativamente diminuita, nel secondo è esaltata.

Ma oltre a questi fatti che agiscono più direttamente sul lume vasale, se ne potrebbero enumerare altri che agiscono nelle pareti stesse rendendo più facili o meno facili i passaggi.

La patologia insegna che lo stato di permeabilità può aumentare al punto di permettere la fuoriuscita delle micelle colloidali anche più grossolane. Ma anche senza arrivare a questo punto è da pensare che essendo la parete dei capillari strutturalmente un aggregato di colloidi, potrà modificare il proprio stato di idratazione in rapporto alle condizioni ionico-saline e colloidali svolgentesi alla superficie interna ed esterna.

Precisato in tal modo l'ufficio di membrana della parete capillare consideriamo le forze che danno luogo all'installarsi delle correnti idriche nei due sensi.

Il primo fattore regolatore è meccanico. Questo s'identifica per l'interno dei vasi con la pressione circolatoria, per l'esterno con lo stato di aggregazione degli elementi tissurali che ostacola l'afflusso idrico. In via generale è da ritenere che la pressione circolatoria è superiore alla pressione meccanica esterna per cui questo fattore si risolve pressochè costantemente in una forza espulsiva capace cioè di creare una corrente idrica dall'interno all'esterno dei capillari.

Altro fattore regolatore degli scambi ematotissurali è dato dalla pressione oncotica che per il sangue è legata ai colloidi plasmatici e per l'esterno ai colloidi liquidi interstiziali ed ai colloidi componenti i tessuti.

Nei riguardi del sangue questa forza si risolve in una azione attrattiva endovasale tendente a mantenere inalterato o almeno equilibrato il patrimonio idrico.

Si comprende quindi come in Patologia modificandosi da un lato la proteinemia quantitativamente e qualitativamente e modificandosi dall'altro l'ambiente fisico-chimico nel quale si trovano le micelle proteiche si possono avere variazioni cospicue di questo importante elemento di regolazione degli scambi idrici emato-tissurali.

Un terzo fattore che condiziona gli spostamenti idrici è dato dalla pressione osmotica che come è noto è legata alla concentrazione jonica-salina di una soluzione.

La concentrazione jonico-salina può essere considerata in senso assoluto e in senso qualitativo. Presa in senso assoluto, ai fini dell'idremia, ha valore limitato, poichè essendo la parete dei capillari permeabile in ogni momento per i cristalloidi, si stabiliscono facilmente delle correnti nell'uno e nell'altro senso fino al raggiungimento dell'equilibrio tra sangue e tessuti. Per il che onde avere modificazione per il tasso idremico è necessario si abbiano variazioni quantitative assolute del patrimonio jonico-salino dell'intero organismo. Ciò può ricorrere in alcuni casi patologici, ad esempio nelle ritenzioni clorurate, ma ciò esorbita dalle ricerche che noi abbiamo condotte. Vedremo invece come la concentrazione jonico-salina presa in senso qualitativo possa avere ripercussione notevole sul tasso idremico.

Un ultimo fattore però secondario, che può ripercuotersi indirettamente sulla regolazione idrica è legato alla capacità ed attività di riassorbimento dei liquidi del sistema lacunare da parte dei linfatici.

Quest'influenza si può intravedere in modo particolare nei casi patologici agenti in due sensi: senso meccanico per l'aumento della pressione all'esterno dei vasi, e in senso fisico-chimico in quanto nel liquido accumulantesi nel sistema lacunare si possono creare spostamenti di forze attrattive espulsive in virtù di modificazioni delle concentrazioni jonico-saline o delle concentrazioni colloidali.

Prima di chiudere queste considerazioni, ci sembra opportuno ricordare come le forze più facilmente variabili che possono incidere sulla corrente di scambio emato-tissurale sono la pressione meccanica e la pressione oncotica. La prima in senso espulsivo la seconda in senso attrattivo o di conservazione.

Se queste due forze fossero sempre in equilibrio non si avrebbe per esse alcun spostamento.

Senza per ora entrare oltre nel significato biologico e clinico di tale rilievo, dovendo all'uopo essere condotte ulteriori ricerche desidero accennare come possa delinearsi nel sangue un aumento del tasso idremico.

Vediamo come può essere trattenuta nel torrente circolatorio una quantità di acqua superiore alla norma. Non tratteremo invece dell'evenienza opposta in quanto come vedremo dai risultati delle nostre indagini quest'evenienza non ricorre almeno in modo evidente.

Non pretenderemo di esporre tutte le cognizioni al riguardo ma ci limiteremo solo ad alcune considerazioni atte a far comprendere il fenomeno.

Schade ritiene che le proteine corporee si trovino normalmente in uno stato di imbibizione non satura (physiologisches Defizit der Quellungssattingung) ed è appunto per questo deficit di saturazione che i colloidi plastici mostrano costantemente una ulteriore affinità per l'acqua da cui la pressione oncotica di cui prima abbiamo parlato. In casi patologici questo stato d'imbibizione può variare e ciò si ha tutte le volte che si modifichi qualitativamente il complesso proteico del plasma.

Si può ritenere infatti che le micelle colloidali più grossolane abbiano una minore liofilia perchè maggiormente imbibite rispetto alle micelle più piccole che presentano maggiormente il deficit di imbibizione. Ciò è dimostrato anche dal comportamento della viscosità. Questa caratteristica è in funzione della quantità di sostanze proteiche contenute e della distribuzione delle singole frazioni.

L'aumento di viscosità indotto da aumento della concentrazione in globuline è quasi doppio di quello indotto da un analogo aumento della concentrazione in albumine. Ma si possono riscontrare variazioni della viscosità anche quando il contenuto e le frazioni proteiche sono eguali; è da tutti ammesso che detta variazione è in rapporto allo stato d'imbibizione delle varie micelle. Così Petschacher ha potuto costruire dei grafici di viscosità specifica di un siero patologico raffrontato ad un siero normale ed aventi ambedue uguale contenuto proteico rilevando talora nel siero patologico un eccesso o un abbassamento della imbibizione. Similmente se si calcola direttamente la pressione oncotica di sieri ad eguale contenuto proteico si possono notare delle variazioni sensibili il che indubbiamente è legato allo stato di imbibizione delle singole micelle poichè è logico pensare che quanto più è elevato il grado di imbibizione tanto minore è l'ulteriore affinità per l'acqua; quindi di fronte a tali determinazioni saranno più imbibite le proteine di quel siero che ha una pressione oncotica più bassa.

Quali siano le ragioni che portano a variare il grado d'imbibizione è difficile dire; con ogni verosimiglianza si tratta di fattori assai complessi di fisico-chimica colloidale.

Un fattore ad esempio può essere il grado di ionizzazione. Consideriamo l'albumina: il Ph dell'ambiente dove essa si trova è circa 7,3, il punto isoelettro dell'albumina è 4,7. Evidentemente lo stato di ionizzazione è elevato e quindi minore l'imbibizione; se consideriamo le sieroglobuline invece troviamo che il suo punto isoelettrico è 5,3 mentre l'ambiente è quello stesso della sieroalbumina (Ph 7,3) quindi il suo stato di jonizzazione è minore e perciò maggiore l'imbibizione.

Altro fattore che può far variare lo stato d'imbibizione può essere condizionato all'adsorbimento elettivo di elettroliti alla superficie delle micelle. Essendo che il punto isoelettrico delle proteine è in ambiente notevolmente acido (4,7 per le sieroalbumine; 5,3 per le sieroglobuline), dato il PH del mezzo in cui si trovano rispetto al loro punto isoelettrico notevolmente alcalino, si combineranno con i cationi formando proteinati metallici. Infatti sottoponendo un siero a cataforesi una parte dei cationi insieme alle proteine va all'anodo.

L'unione delle proteine con i cationi, ha naturalmente una certa importanza ai fini dell'imbibizione, però non può essere considerata in senso assoluto potendosi adsorbire anche anioni e potendo intervenire fenomeni di

concorrenza con altri joni-salini del solvente che ad esempio potrebbero essere più idrofili. Tale concorrenza è facilmente spiegabile se si ammette esatta la concezione di Hofmeisteir secondo cui se un H jone lega una molecola d'acqua un jone Cl ne lega 3, un jone K 4, un jone Na 8, un jone Ca 10, un jone Mg 13. Inoltre i vasi elettroliti potrebbero esplicare azioni diverse di ordine indiretto agendo sul tono del sistema neuro-vegetativo.

Altro elemento che viene preso in considerazione è il coefficiente lipolitico; il valore di questo fattore è discusso, sembra però che l'aggiunta di colesterina a un siero normale provochi un abbassamento della pressione oncotica, il che è quanto dire che dà luogo a un aumento dell'imbibizione delle micelle proteiche.

È da ricordare anche l'influenza del sistema neuro-ormonico nel senso che gli ormoni elevanti il tono del simpatico (adrenalina, atropina) diminuiscono lo stato di imbibizione, mentre lo esaltano le sostanze ad azione vagotonica (istamina, pilocarpina, gynergen, ecc.).

Resta ora a considerare in rapporto agli spostamenti del tasso idremico il valore degli elementi figurati. È noto che i globuli rossi possono modificare il bilancio idrico per assunzione o cessione di acqua. Vediamo quali sono le forze capaci di esaltare a livello delle emazie l'attrazione idrica.

Nel globulo rosso i cationi sono prevalentemente rappresentati da H o K, gli anioni da Cl e da HCO_3, le proteine da emoglobina. Se questi elementi si pongono di fronte a quelli del plasma si dedurrà che in ambedue gli ambienti esistono joni e micelle colloidali non differibili, e joni diffusibili dall'uno all'altro ambiente. La divisione tra i due ambienti è realizzata dallo strato superficiale, membrana limitante, dei globuli rossi.

Si è dunque di fronte alle condizioni di un equilibrio di Donnan, nel quale da una parte della membrana limitante esistono elementi (K ed emoglobina) che non possono fuoriuscire e dall'altro (Na e micelle colloidali plasmatiche) che non possono penetrare nel globulo rosso. A seconda delle condizioni in cui vengono a trovarsi questi elementi non diffusibili si avrà un maggiore o minore richiamo di altri diffusibili in modo da ristabilire l'equilibrio tra i due ambienti. Ma se a livello del globulo rosso ai fini dell'equilibrio passeranno joni osmottivi superiori alla norma si avrà del globulo rosso uno stato di maggiore idratazione; come al contrario se ne fouriuscissero si avrebbe una disimbibizione.

Prendiamo l'esempio più tipico, un aumento del CO_2 nel sangue. L'Hb avendo un punto isoelettrico (6,6) inferiore al pH del plasma (7,3) avrà una quota jonizzata corrispondente alla differenza tra punto isoelettrico dell'Hb e pH dell'ambiente. Se nel plasma aumenta CO_2 si avrà un avvicinamento del pH plasmatico al punto isoelettrico dell'Hb, per cui la quota jonizzata di questa sarà inferiore. Ciò significa che per raggiungere l'equilibrio dovranno passare nell'interno dei globuli joni negativi (Cl-HCO_3). Tale richiamo induce un aumento notevole della pressione osmotica endoglobulare il cui equilibrio si ristabilisce con passaggio di acqua e conseguente aumento di volume del globulo. Si spiega così come i globuli rossi del torrente venoso assorbono più acqua di quelli della sezione arteriosa, potendosi avere un aumento del 5-15 %, quantità che può facilmente raddoppiarsi in casi patologici (stasi venosa, ecc.). Ed è questo un elemento che facilita il riassorbi-

mento di acqua a livello delle vene mesenteriche con sangue altamente venoso dei villi intestinali.

Un altro esempio facile a comprendersi ci è fornito dalla concentrazione emoglobinica dei globuli rossi; quando questa sarà più elevata si avrà necessariamente una diminuzione endoglobulare di Cl e HCO_3, mentre nel caso di una diminuzione si avrà un aumento di detti anioni. Alla prima evenienza corrisponderà una quota minore di acqua, alla seconda una quota maggiore. Si comprende così da un lato lo spostamento del rapporto cloremico plasma-globuli e dall'altra la maggiore imbibizione globulare negli stati anemici.

Senza la pretesa di aver delucidato tutti i fattori che rendono possibile un maggiore tasso idremico, crediamo di avere sintetizzato come possano spiegarsi eventuali spostamenti in casi patologici.

Conclusioni.

Potrebbe quindi dirsi che la variazione idremica diviene nel corso della tubercolosi polmonare un'espressione biologica analoga a tutte quelle che conosciamo sotto la denominazione di tossiemia. Tale espressione non è propria degli stati lievi, ma degli stati gravi, e diviene tanto più manifesta quanto è più elevato il turbamento dei vari equilibri funzionali e biologici.

Quali ne potrebbero essere le cause?

Nella prima parte abbiamo passato in rapida rassegna i vari fattori che regolano normalmente gli scambi idrici emato-tissurali e gli elementi che possono permettere una persistente elevazione del tasso idremico. Quali di essi intervengano in corso di tubercolosi polmonare non conosciamo esattamente. Per ora possiamo solo affermare che un fattore interviene certamente: quello legato alle proteine plasmatiche. Le ricerche condotte in proposito in Istituto (Monaldi e collaboratori) hanno dimostrato alterazioni di grado notevolissimo e tanto più gravi quanto più elevata è la ripercussione della malattia nel complesso organismo. Non è possibile dire se altri fattori intervengano in dipendenza di questo perturbamento fondamentale o indipendente da esso.

Altre ricerche potranno meglio delucidare questo importante problema.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'idremia percentuale in oltre 100 individui guariti o affetti da tubercolosi polmonare.

I soggetti clinicamente guariti o affetti da lesioni stabilizzate o comunque da lesioni che non inducono nel complessivo organismo uno stato di evidente tossiemia, si comportano nei riguardi dell'idremia in modo del tutto normale.

Notevoli variazioni al contrario e sempre nel senso di un aumento si hanno nei soggetti intossicati e si potrebbe dire che esiste un grossolano parallelismo tra gravità dell'intossicazione e aumento del tasso idremico.

Nel danno conferma i reperti dell'ultimo gruppo nel quale sono raccolti i soggetti in istato gravissimo o premortale.

Ai risultati ottenuti l'A. fa seguire alcune considerazioni sui fattori che regolano l'equilibrio idrico nel sangue.

BIBLIOGRAFIA.

L. Bracaloni. *Microtecnica per la determinazione del contenuto in acqua del sangue.* Arch. di Farmacol. Sper., 46, 115-118, 1928.

U. Cassinis e L. Bracaloni. *Ulteriori ricerche sulla curva idremica a riposo nella marcia e nella corsa.* Arch di Fisiol., 28, 128-141, 14 janv. 1930.

C. O. Guillaumin. *Influence de quelques anti-coagulantes sur la repartition entre le plasma et les globules des constituants sanguins, migration de l'eau et du chlore.* Bull. Soc. Chim. Biol., 12, 491-503, avril 1930.

A. V. Hill. *State of water in muscle and blood and osmotic behaviour of muscle.* Proc. Roy. Soc. s. B., London, 106, 477-505, 1° juillet 1930.

Marinet. *L'hydrémie.* Journ. Méd. Français, 1914, p. 21.

M.me L. Randoin & A. Michaux. *Variations comparatives de la teneur du sang en eau et de la résistance globulaire chez le cobaye normal, et chez le cobaye à un régime privé de vitamines antiscorbutiques.* Compte-Rendu Acad. d. Sc., 88, 721-731, 4 mars 1929.

Vaucher. *L'hydrémi echez les brightiques et les cardiaques oedemateux.* Thèse de Paris, 1911-12.

Violle. *L'hydrémie physiologique provoquée.* Journal des Praticiens, avril-juin, 1924.

Id. *L'ydrémie physiologique provoquée.* Comm. à la Soc. d'Hydrologie, 1 déc. 1924.

Id. *L'hydrémie physiologique provoquée.* Annales de l'Institut d'Hydrologie, t. II, n. 22, 1924.

Vidal, Benard & Vaucher. *L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques oedemateux.* Sémaine Médicale, 1911, p. 49.

Greppi. *Lo stato volumetrico del sangue nelle anemie primitive e secondarie.* Arch. Pat. Clin. Med., vol. VI, 1927.

Id. *Rapporti fra tumori di milza e massa sanguigna nella reazione alla adrenalina.* Min. Med., 1930.

Id. *Influenza dell'adrenalina nel ricambio idrosalino* Vol. Soc. Biol. Sperim., fasc. VIII, 1931.

Greppi & Botti. *Gli effetti immediati della trasfusione sulla composizione del sangue circolante.* Policl., S. M., 1928.

Greppi & Buccianti. *Le modificazioni della massa sanguigna circolante nelle cardiopatie croniche.* Arch. Pat. Clin. Med., IX, 1930.

Id. Id. *La pletora plasmatica nelle leucemie.* Min. Med., 1931, n. 24.

Greppi, Buccianti & Giampicoli. *Variazioni delle proteine, del potere indrofilo e del volume totale del sangue circolante nel decorso della polmonite.* Soc. Lomb. Scien. Med., Milano, 1930.

Greppi E. M. *L'equilibrio acido basico ed il regime idrico proteico del sangue nel decorso della polmonite franca.* Boll. I. S. M., Milano, 1930.

Greppi & Parino. *Pletora sanguigna ed acidosi nella reazione alla adrenalina.* Fis. e Med., Roma, 1931.

Id Zeitsch. f. Ges. exper. Med. Biol., 80, 1931.

Buccianti. *La pletora plasmatica nelle malattie infettive.* Pol., S. M., 1931.

E. Greppi. *Sulla pletora plasmatica e sul concetto di idremia nel campo del ricambio idrico.* Rass. Med., a. XI, n. 6, Milano.

N. De Michelis e F. De Matteis. *Ricerche sul comportamento del quadro proteico nella tubercolosi polmonare in rapporto alle variazioni dell'idremia e della massa sanguigna.* Min. Med., n. 10, 1937, Torino.

III.

OSPEDALI RIUNITI DI ROMA - OSPIZIO UMBERTO I
Primario: Prof. LAURENTI.

Aurodermoreazione e auroterapia nella t. b. c. polmonare.

Ricerche cliniche e sperimentali.

Dott. G. CHIUCINI, aiuto e Dott. A. ARADAS, assistente.

Nella nostra nota precedente in cui vennero riportati i risultati di 114 reazioni dermiche ai sali d'oro attualmente in uso noi mettevamo in evidenza come l'applicazione della terapia aurica in ammalati di tbc. polmonare si avvantaggiasse del preventivo saggio della sensibilità dell'organismo a mezzo dell'inoculazione intradermica di piccole quantità del preparato d'oro indicato per la terapia.

Partendo infatti dal concetto largamento confermato dagli AA. che si sono occupati di tale argomento che la terapia aurica lungi dal poter essere applicata in base a sole deduzioni teoriche è una terapia *ad personam* strettamente individuale sia per le forme cliniche, sia per le dosi, sia per la scelta del preparato, noi abbiamo tentato di estendere negli ammalati a nostra disposizione l'a.d.r. (aurodermoreazione) al fine di studiarne non soltanto il meccanismo biologico ma sopratutto le sue variazioni in rapporto ai singoli casi che capitavano alla nostra osservazione.

È noto infatti che la tolleranza e la sensibilità ai sali d'oro dell'organismo colpito da tbc. polmonare varia grandemente non solo, ma che spesso tale variabilità si presenta in maniera contraddittoria alle deduzioni che grosso modo si erano potute ricavare dai fatti clinici per la indicazione. Non poche volte infatti si assiste alla comparsa di fenomeni reattivi generali e locali dannosi proprio in quei casi che radiologicamente e clinicamente erano considerati i più adatti per l'auroterapia. Da qui l'enorme quantità di osservazioni, segnalazioni, ecc. che molti Autori hanno ritenuto opportuno portare a conoscenza ai fini d'inquadrare nel binario delle indicazioni quanto più possibile preciso questo metodo di cura non certamente privo di valore nella tbc. polmonare. Quando poi nelle reazioni individuali s'intravidero fenomeni secondari dapprima interpretati come fenomeni tossici dipendenti dal preparato aurico per se stesso, quasi unanime fu l'avvertimento di praticare l'auroterapia cominciando da dosi piccole sì da essere in tempo a sospenderle se note di intolleranza si manifestavano. Anche con dosi piccole però si vide che alcuni individui presentavano i cosidetti fenomeni accessori anche dopo la prima iniezione di qualche centigrammo del preparato, men-

tre altri in condizioni patologiche simili non li presentavano dopo la somministrazione di parecchi grammi. Ed allora fu necessario ammettere che alcune delle cause d'insorgenza di tali fenomeni non risiedono nel preparato d'oro o nella dose impiegata, ma nell'organismo stesso messo a contatto con la sostanza. Si fece così strada il concetto di auro-tolleranza e di auro-sensibilità e si cominciarono a guardare alcuni fenomeni accessori come esponenti di reazioni allergiche in senso vago. A questo punto noi proponemmo l'inoculazione intradermica di minima quantità di sali d'oro come saggio dello stato reattivo individuale, dimostrando come in alcuni malati di tbc. polmonare l'a.d.r. dava delle reazioni fortemente positive, in altri debolmente positive, ed in altri ancora (circa il 70 %) completamente negative. Non solo, ma che i primi con a.d.r. positive presentavano in seguito alle prime iniezioni di dosi terapeutiche reazioni locali e generali a tipo allergico, mentre gli ultimi potevano proseguire senza disturbi la cura con dosi elevate del preparato e per lungo tempo. Proseguendo le nostre ricerche notammo pure una sensibilità individuale specifica anche nei riguardi dei singoli preparati e che fra questi i preparati oleosi si prestavano meglio come test di saggio per la cute. L'a.d.r. si era così dimostrata un valido mezzo per individuare quali ammalati di tbc. polmonare potessero intraprendere la cura aurica al sicuro da fenomeni d'ipersensibilità, d'intolleranza, iniziale o tardiva.

Continuando le nostre esperienze abbiamo ancora saggiato la reazione in 268 casi di tbc. polmonare ed in 50 individui così detti sani. Inoltre abbiamo cercato di rispondere ad alcuni quesiti che in precedenza ci eravamo posti e cioè: se la reazione presenti delle variazioni in rapporto alle dosi del sale impiegato, durante i vari stadi della malattia tubercolare, o negli individui auroresistenti e con precedenti a.d.r. negative, se debba considerarsi una reazione a tipo allergicho esclusivamente o in parte anche tossico, e se sia riproducibile nella cavia animale di laboratorio tanto recettivo alla tbc. I risultati ottenuti e le relative osservazioni formano l'oggetto della presente nota.

Le 258 a.d.r. eseguite sono riportate nella tabella A.

TAVOLA A.

Sale d'oro adoperato	Numero delle aurodermoreazioni		RISULTATI		
	Uomini	Donne	Negat.	Posit	Dubbi
Fosfocrisolo oleoso	76		64	9	3
Fosfocrisolo acquoso		29	23	4	2
Neogrisolo		35	27	6	2
Aurophos	34		18	4	12
Trifal		29	20	6	3
Auritiol		12	9	2	1
Solganal		19	14	4	1
Allocrisina	10		6	2	2
Crisalbina	14		10	2	2
	134	124	191	39	28

Nei 50 individui sani abbiamo saggiato la sensibilità della cute con fosfocrisolo oleoso conseguendo 39 risultati negativi, 8 positivi e 3 dubbi.

Come per la precedente nota abbiamo considerato positive solo quelle a.d.r. che dopo la 20ª ora s'imponevano per la loro evidenza, e solo alcune che presentavano in confronto delle negative un piccolo alone di arrossamento o una limitatissima infiltrazione le abbiamo considerato dubbie pure riconoscendo che questa distinzione ha valore esclusivamente pratico mentre come accennammo nella prima nota si può dissentire della presenza di reazioni dubbie considerandole solo dal lato biologico della reattività cutanea.

Perciò che riguarda le caratteristiche speciali che ogni sale d'oro è stato capace di produrre queste sono state identiche a quelle già notate nella pubblicazione precedente mentre dalla Tavola A si desume che la positività di tutte la a.d.r. eseguite si mantiene intorno al 18 % e va dal 10 al 18 % prendendo in esame anche le 114 a.d.r. eseguite in precedenza ma oscilla sensibilmente da preparato a preparato. Il fatto di aver ottenuto risultati positivi (8 su 50) in individui sani ci consente di poter conformare i concetti espressi nella prima nota e di concludere che i risultati positivi ottenuti negli ammalati di t.b.c. polmonare sono indipendenti dal terreno tubercolare e legati se non solo almeno in prevalenza alla reattività biologica della cute.

Per rispondere al secondo quesito che ci siamo posti se cioè l'a.d.r. vari col variare della dose dei sali adoperati noi abbiamo scelto due gruppi di ammalate affette da forme varie di t.b.c. polmonare in cui a più riprese sono state praticate parecchie a.d.r. adoperando come test cutanei diversi sali d'oro: fosfocrisolo, neocrisolo, crisalbina e solganal: (nella tabella fosfo-neo cris-solg) e a dosi progressivamente crescenti. Le inferme del 1° gruppo (n. 10, tav. B) erano in cura aurea o lo erano state sottoposte precedentemente quelle del 2° gruppo (n. 7, tav. C) non erano mai state sottoposte all'auroterapia.

Dall'esame delle due tabelle risulta che l'a.d.r. non subisce modificazioni in rapporto alle dosi del sale impiegato perchè sia con 1 che con 3 o 5 mgr. del rispettivo sale d'oro a distanza di pochi giorni si sono ottenuti risultati quasi esattamente sovrapponibili. Inoltre ci ha confortato il fatto che alcune reazioni dubbie della Tavola A (n. 1, 2, 3, 5, 9, 10) contradistinte con il segno + — e riferibili ad inferme trattate in precedenza con sali d'oro perchè con a.d.r. negative, non hanno infirmato il successivo trattamento auroterapico perchè questo si è potuto continuare senza inconvenienti di sorta ed anzi con vantaggio. Due dei casi della tavola A (n. 6 e n. 9) per il loro comportamento e nei riguardi dell'auroterapia e dell'a.d.r ci sembrano di maggiore utilità. L'inferma n. 6 ammalata da 5 a. con infiltrazione fibro-ulcerosa diffusa bilaterale e febbre continua alta, epatosplenomegalia notevole, profonda anemia e note spiccate di cachessia iniziale, peso kg. 38. Dato il risultato completamente negativo di tutte le a.d.r. praticate con fosfo, neo- e cris. noi ci siamo non senza un attenta sorveglianza indotti ad iniziare il trattamento auroterapico con crisalbina a dosi piccole settimanali di gr. 0,001, 0,005. L'inferma non solo ha sopportato fino ad oggi dosi di gr. 0,10 endovena, ma a parte la buona sensazione subiettiva noi abbiamo potuto constatare che nel secondo semestre '36 l'epatosplenomegalia si è leggermente ridotta, il peso modicamente aumentato (3 Kg.) la febbre diminuita se pur sempre quotidiana. Ora l'inferma ha raggiunto i 4 Kg. di sale d'oro complessivamente e le sue condizioni si mantengono perfettamente stazionarie.

L'inferma n. 9 pure ammalata grave (peso 43 Kg.) per infiltrazione bilaterale ulcero-fibrosa febbrile e frenico-exeresi sinistra. Inizia cura di crisal-

TAVOLA B.

Iniziali		Aurodermoreazioni 7-8-'35	Aurodermoreazioni 29-8-'35	Aurodermoreazioni 19-9-'35	*Osservazioni*
1. A. L.	24 a., malata da 5 anni, infiltrazione ulcero-essudativa bilaterale febbrile.	con 1 mgr. di fosfocrisolo + — . . . con 1 mgr. di neocrisolo — — . . .	con 3 mgr. di fosfocrisolo + — con 3 mgr. di neocrisolo — —	con 5 mgr. di fosfocrisolo + — con 5 mgr. di neocrisolo — — . . .	Aveva in precedenza tollerato bene fosfocrisolo; iniziata la cura con neocrisolo nel febbraio del '36, ne ha tollerato bene 3 gr.
2. B. E.	23 a., malata da 2 anni infiltrazione ulcero essudativa sinistra febbrile, pnx s.	1 mgr. fosfo + — . 1 mgr. neo — — .	3 mgr. fosfo + — . 3 mgr. neo — — . .	5 mgr. fosfo + — . 5 mgr. neo — — .	Aveva tollerato bene fosfocrisolo.
3. B. C.	34 a., malata da 6 anni infiltrazione sinistra, pnx sinistro sospeso per versamento	1 mrg. fosfo + — . 1 mgr. neo — — .	3 mgr. fosfo + — . 3 mgr. neo — — . .	5 mgr. fosfo + — . 5 mgr. neo — — .	In precedenza aveva tollerato con vantaggio fosfocrisolo.
4. C. S.	31 a., malata da 6 anni infiltrazione diffusa s. con tendenza alla sclerosi, qualche nodulo a d.	1 mgr. fosfo — . . 1 mgr. neo — . . .	3 mgr. fosfo — . . 3 mgr. neo — . . .	5 mgr. fosfo — . . 5 mgr. neo — . . .	Continua nel gennaio '36 cura con fosfocrisolo iniziata nell'ottobre '35, con ottima tolleranza e vantaggio.
5. D. B. M.	30 a., malata da 3 anni, infiltrazione bilaterale prevalente a s. pnx s. apiressia.	1 mgr. fosfo + — . 1 mgr. neo + — .	3 mgr. fosfo + — . 3 mgr. neo — . . .	5 mgr. fosfo + — . 5 mgr. neo + — . .	In cura con fosfocrisolo, pleurite essud. s. nel maggio '36, in quel mese a. d. r. con fosfo + +, nel giugno '36 a .d. r. con fosfo —

segue TAVALA B.

Iniziali		Aurodermoreazioni 7-3-'35	Aurodermoreazioni 29-8-'35	Aurodermoreazioni 10-9-'35	*Osservazioni*
6. F. M.	29 a., malata da 4 anni, infiltrazione bilaterale febbrile, anemia, epatosplenomegalia, condizioni gravi.	1 mgr. fosfo — . . 1 mgr. neo — . . . 1 mgr. cris — . . .	3 mgr. fosfo — . . 3 mgr. neo — . . . 3 mgr. cris — . . .	5 mgr. fosfo — . . 5 mgr. neo — . . . 5 mgr. cris — . . .	Cura con fosfocrisolo in precedenza senza vantaggio, nel gennaio '36 inizia crisalbina endovenosa 5 mgr. alla settimana, notevole miglioramento, aumento di peso di 3 kg. in 2 mesi.
7. M. N.	37 a., malata da 6 anni, stato generale ottimo, infiltrazione bilaterale fibrosa con areola nel sott'apice s.	1 mgr. fosfo — . . 1 mgr. neo — — . 1 mgr. solganal — .	3 mgr. fosfo — . . 3 mgr. neo — . . . 3 mgr. solganal — .	5 mgr. fosfo — . . 5 mgr. neo — . . . 5 mgr. solganal — .	Da circa 2 anni auroterapia con solganal B con ottimi risultati. Aumento peso 12 kg.
8. M. T.	22 a., malata da 3 anni, pnx d, poi versamento pleurico a d.; luglio '35 infiltrazione a s.	1 mgr. fosfo — . . 1 mgr. neo — . . . 1 mgr. cris — . . .	3 mgr. fosfo — . . 3 mgr. neo — . . . 3 mgr. cris — . . .	5 mgr. fosfo — . . 5 mgr. neo — . . . 5 mgr. cris — . . .	Da 2 anni in cura con fosfocrisolo, si è cronicizzata, condizioni stazionarie senza febbre.
9. P. R.	39 a., malata da 4 anni, infiltrazione bilaterale ulcero-fibrosa. Frenicoexeresi s.	1 mgr. fosfo + . . . 1 mgr. neo + — . . 1 mgr. cris + — . .	3 mgr. fosfo + . . 3 mgr. neo + — . 3 mgr. neo + — . .	5 mgr. fosfo + . . . 5 mgr. neo + — . . 5 mgr. cris + — . .	Nel dicembre '35 inizia trattamento con minime dosi di crisalbina (1 mgr. ogni 4 giorni). Il 4-5-'36 a. d. r. negative con fosfo, cris, neo.
10. R. V.	30 a., malata da 5 anni, bilaterale fibrosa, poca febbre.	1 mgr. fosfo + — . 1 mgr. neo — . . .	3 mgr. cris + — . 3 mgr. fosfo + — .	5 mgr. fosfo + — . 5 mgr. neo + — . .	Tollera bene trattamento con fosfocrisolo, a. d. r. con fosfo nel giugno '36 negat.

TAVOLA C.

Iniziali		Aurodermoreazioni	Aurodermoreazioni	Aurodermoreazioni	*Osservazioni*
1. L. Z.	43 a., bilaterale fibro-essudativa, malata da circa 2 anni, poca febbre.	il 2-7-'36 con 1 mgr. fosfo — . . . . . . id. id. neo —	l'11-7-'36 con 3 mgr. di fosfo — . . . . id. id. neo + — . .	il 22-7-'36 con 5 mgr. fosfo — . . . . . id. id. neo + — . . .	Gr. 4 di fosfo con aumento di 11 kg., apiressia.
2. G. E.	27 a., malata da 1 anno, infiltrazione bilaterale, pnx s.	24-4-'37 1 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	4-5-'37 id. id. neo — + . . 3 mgr. fosfo — . .	14-5-'37 5 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	Gr. 1,50 di fosfo, cresciuta 2 kg.
3. C. F.	16 a., malata da 14 mesi, fibro-essudativa prevalente a d., versamento a d. recente, pnx s.	22-7-'36 1 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	2-8-'36 3 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	12-8-'36 5 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	Gr. 2,30 di fosfo, continua il pnx a d., cresciuta 5 kg.
4. B. L.	24 a., malata da 2 anni, bilaterale fibrosa senza febbre.	24-4-'37 1 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	4-5-'37 3 mgr. fosfo — . . id. id. neo —	14-5-'37 5 mgr. fosfo — . . id. id. neo + — . . .	Gr. 2,50 di fosfo lieve miglioramento cresciuta 2 kg.
5. P. G.	21 a., bilaterale fibro-essudativa con poca temperatura serale.	24-4-'37 1 mgr. neo — . . . id. id. cris —	4-5-'37 id. id. cris — . . . . 3 mgr. neo —	14-5-'37 5 mgr. neo — . . . id. id. cris —	Gr 0,58 di cris endovena, cresciuta 3 chilogrammi.
6. F. L.	37 a., pregresso pnx d., ammalata da 2 anni per infiltrazione s.	2-5-'37 1 mgr. neo — . . . id id. cris —	12-5-'37 3 mgr. neo — . . . . id. id. cris —	17-5-'37 5 mgr. neo — . . . id. id. cris —	Tollera bene la cris a piccole dosi, miglioramento.
7. S. B.	19 a., malata dal dicembre '36. Peso 53 kg. Infiltrazione bilaterale tipo fibroso. Infiltrazione laringea.	1-2-'37 fosfo — . . . . . . neo —	10-2-'37 fosfo — . . . . neo —		Ha tollerato bene gr. 4,80 di fosfo, e 2 cicli di Röntgenterapia. Cresciuta in 5 mesi 8 kg.

bina a dosi piccolissime per non suscitare eventuali reazioni dannose data la reazione dubbia. La p. cresce di 2 Kg. in 5 mesi e l'a.d.r. ripetuta nel maggio '36 ha dato risultato negativo. È possibile che si sia ottenuto in questa inferma come nel n. 12 una desensibilizzazione raggiunta mercè l'uso di piccolissime dosi di sale aurico e conseguente scomparsa della positività della a.d.r. Ciò conferma l'utilità delle piccole dosi che noi in genere raccomandiamo, da usarsi in corso di auroterapia nella tbc. polmonare, ed anche di dosi piccolissime quotidiane come recentemente ha consigliato Capuani. Si noti che in qualche caso di quelli molto gravi il trattamento sempre con le dovute cautele veniva fatto allo scopo di controllare le nostre reazioni e di osservare il comportamento durante le varie fasi del male, il che ci permetteva rispondere all'altro quesito se cioè la reazione presenti delle variazioni durante i diversi stadi della malattia tubercolare. A tal proposito il discreto materiale saggiato — complessivamente circa 400 aurodermoreazioni — parte con ripetute prove, ci permette prospettare le seguenti possibilità che più frequentemente si osservano: *a*) reazioni negative che divengono debolmente positive o dubbie e questo lo abbiamo notato specie in corso di auroterapia; *b*) reazioni negative che divengono positive: ciò più spesso accade in episodi morbosi intercorrenti specialmente se febbrili; (ci è occorso osservare tale variazione in una pleurite essudativa iniziale ed in due pleuriti pneumotoraciche); *c*) reazioni positive che divengono negative nei periodi terminali, in malati gravissimi, nelle forme cachettiche. Quanti siano gli elementi che incidono nella reattività generica e non specifica della cute del tbc. risultano anche da un lavoro precedente di uno di noi (Chiucini) riguardante la intradermoreazione di ammalati di tbc. con la melitina di Burnet.

Può la reazione considerarsi di natura allergica o in parte anche tossica? Anche per l'a.d.r. che, positiva, rappresenta un auride in miniatura, come per gli auridi cutanei in genere e per gli accidenti da crisoterapia, è ormai abbandonata l'idea che debbano considerarsi degli accidenti tubercolino-tossici come Mollgard e Kund Faber ritenevano. I fatti che tali accidenti si possono manifestare con gli stessi caratteri anche in ammalati non tbc. sottoposti all'auroterapia, la variabilità, l'irregolarità, e spesso la loro insorgenza tardiva al contrario delle reazioni tubercoliniche caratterizzate dalla loro costante uniformità e dal sopraggiungere vicino alla introduzione alla tubercolina parlano contro la possibilità di reazioni tossiche. Nè si può ricercare la causa dei medesimi in un fattore puramente quantitativo perchè essi spesso conseguono alla introduzione di piccolissime dosi di sale e possono mancare con dosi ripetute e più alte, fenomeno analogo alla provocazione di molte reazioni da noi rilevate, che negative con 1 mgr. di sale tali sono rimaste con dosi 5 volte maggiori. Se in fatto di auridi cutanei con la teoria tossiemica Mollgard spiegava le reazioni precoci e con l'intossicazione metallica da parte dell'oro quelle tardive come spiegare con questo concetto il fenomeno della reviviscenza di alcune auridi in seguito a infinitesime dosi del sale introdotto successivamente? L'intossicazione è un fenomeno patologico che subisce il nostro organismo sotto l'azione di un tossico: un agente chimico la determina ogni volta che le dosi impiegate saranno strettamente tossiche e gli accidenti che sopraggiungono proporzionati alle dosi (Tzanck). Per escludere la natura tossica basta valutare tutte le serie di auroreazioni osservate in seguito a modestissime dosi di oro. Il Giauni sull'articolo allergia e reazioni cu-

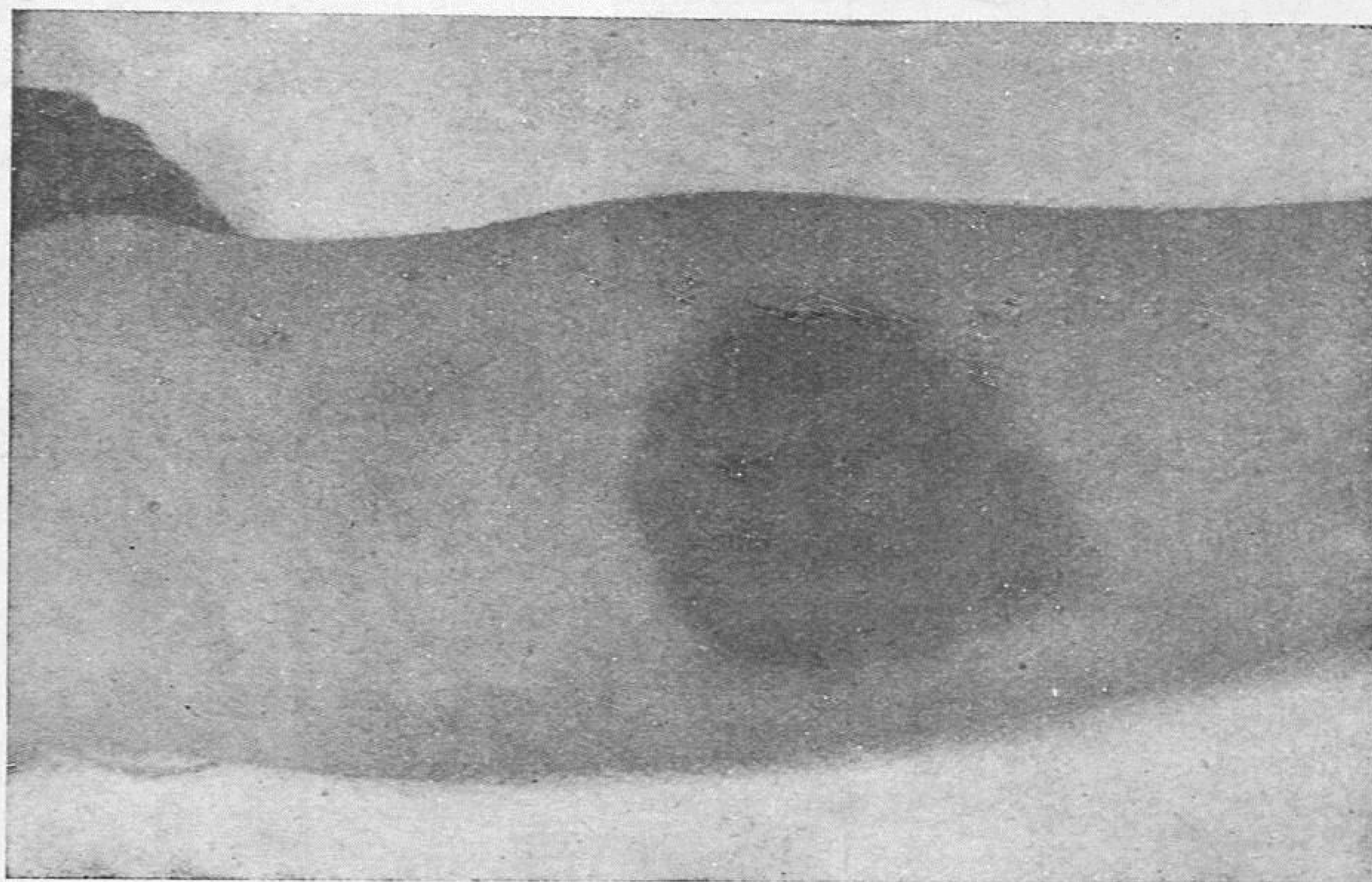
tanee da oro, nel distinguere la intossicazione dall'intolleranza riporta uno schema utilissimo per la pratica pur ammettendo che talvolta riesce impossibile stabilire quanto sia dovuto all'una o all'altra. In breve l'auro-intolleranza è quel fattore che più frequentemente merita di essere osservato. Da una scorsa alla più recente letteratura è evidente che si fa chiaro negli osservatori il concetto che tutti i casi di rapido aggravamento talvolta mortale, quelli in cui compaiono dei fenomeni locali e generali gravi a carico di uno o più organi in seguito a piccole e talvolta alle prime somministrazioni di sali d'oro siano di natura nettamente idiosincrasica e comunque debbano inquadrarsi nel più vasto quadro dei fenomeni allergici. A conclusione della tesi di F. Brailau sulla agranulocitosi nella auroterapia leggiamo infatti « queste manifestazioni ematiche non sono da considerarsi come dipendenti da intossicazione propriamente detta ma come una reazione d'intolleranza all'oro, legata al terreno, senza che noi sappiamo nulla nè di questo nè di questa intolleranza ». Riteniamo anche noi che la cute di alcuni individui reagisca ai sali d'oro unicamente per espressione dello stato d'intolleranza o di sensibilizzazione in senso generico di tutto l'organismo, e che molti dei fenomeni secondari, specialmente i più rapidi e gravi siano anch'essi la conseguenza di questo stato d'ipersensibilità organica e costituzionale. Vi sono dei soggetti che a dosi anche minime di oro reagiscono in modo diverso (allergici), ve ne sono altri in numero certamente maggiore che tollerano senza inconvenienti dosi notevolmente superiori. Quindi per prima cosa noi abbiamo tentato di osservare se la comparsa della positività poteva dipendere anche da fattori legati alla quantità e concentrazione oltre che alla qualità del sale d'oro introdotto nel derma. È noto infatti che caratteristica fondamentale di tutte le reazioni allergiche è di presentarsi ogni qualvolta una qualsiasi quantità di allergene o antigene — anche infinitesima — venga a contatto con le cellule dell'organismo, mantenendo sempre immutati fino a quando immutate sono le condizioni del terreno i caratteri con cui esse compaiono. Altro elemento pur esso fondamentale dei fenomeni allergici è quello che abbiamo cercato di rilevare nelle nostre ricerche cliniche, la capacità cioè che l'organismo può assumere in condizioni speciali di variare il suo stesso stato reattivo. Da qui si giunge alla possibilità di desensibilizzazione di fronte all'allergene stesso. Prendendo in esame i due casi (n. 9 e 12) sopra riferiti con aurodermoreazione positiva noi abbiamo tentato con gli accorgimenti dovuti di attenuare tale stato di iperergia rispetto ai sali d'oro. E la successiva scomparsa della positività dell'a.d.r., il miglioramento subiettivo ed obiettivabile delle inferme ci fa ritenere di aver raggiunto in esse con minime dosi di sale aurico la desensibilizzazione di fronte all'allergene stesso.

Ma ci occorrevano delle prove più estese e dimostrative che non la desensibilizzazione osservata in due sole pazienti per portare un altro elemento di grande valore a dimostrazione della natura allergica della reazione. Abbiamo così trasferito nella cute di inferme che tolleravano bene l'oro e con a.d.r. negative sieri di inferme con a.d.r. positive con l'idea di eseguire la prova di Prausniz-Kustner. Trasportare nei tessuti gli elementi (contenuti nel siero di ammalate con a.d.r. +) capaci di suscitarvi quel movimento reattivo che poteva dimostrarsi con a.d.r. positive a seguito di piccole dosi di oro adatte alla reazione.

La reazione di Prausniz-Kustner è basata sul presupposto che gli anticorpi, ai quali si attribuisce il potere sensibilizzante, si trovino nel siero di

sangue o nelle sierosità delle lesioni cutanee onde inoculando questo siero o questa sierosità nella cute di un soggetto sano e successivamente introducendo l'antigene nella stessa regione si verifica una reazione cutanea che starebbe ad indicare un conflitto antigene anticorpo.

La tecnica di questa reazione è la seguente: un decimo di cc. di siero di soggetto allergico si inietta nel derma di un soggetto normale. Il giorno seguente o qualche ora più tardi nello stesso posto ove venne iniettato il siero, s'inietta un decimo di cc. dell'antigene sospetto (nel nostro caso 1 mmgr. d'oro). Si consiglia di praticare un controllo in un'altra regione col solo antigene. Quando la reazione è positiva si osserva dopo venti minuti, mezz'ora dalla seconda iniezione una papula di orticaria sopra elevata più o meno larga secondo l'intensità della reazione, ed eguale a quella che si osserva nei soggetti allergici in seguito alla iniezione di allergene. Abbiamo eseguito tale prova in 7 inferme riportate nella Tabella D.



Reazione positiva da oro in soggetto reso allergico.

I risultati così dimostrativi per le reazioni positive ottenute (5 su 7) nelle zone cutanee ove fu iniettato il siero di pazienti auro-sensibili — convalidati dai controlli perfettamente negativi — si aggiungono alle considerazioni precedentemente espresse come prove di grande valore. Caratteristiche per la loro imponenza le reazioni ottenute nelle inferme VI e IV: nella prima si sviluppò 24 ore dopo una vescichetta al centro della zona pomfoide, nella seconda la reazione si manifestò come un pomfo di orticaria subito dopo iniettato l'oro, persistette tale fino al giorno dopo e poi svanì lentamente. Degno di molto interesse anche il caso n. II (Tav. D) di cui riportiamo la fotografia. In questa paziente la reazione rimase invariata i primi 6 giorni, poi andò man mano accentuandosi finchè raggiunse l'estensione di cm. 5 × 6 calda, dolente, di color quasi rameico: tale persistette per circa un mese e andò poi lentamente attenuandosi fino a scomparire del tutto. La fotografia è stata eseguita il 15 giugno esattamente 20 giorni dopo l'a.d.r. Simili fra loro tutte le reazioni positive hanno però mostrato caratteri diversi riferibili alla intensità e all'estensione dell'eritema, dell'edema, o alla presenza di una vescichetta centrale, alla maggiore o minore dolenzia oltrechè alla persistenza, il che

TAVOLA D.

Prova di Prausnitz-Kustner

	24 - 5 - 37	25 - 5 - 37	25 - 5 - 37	26 - 5 - 37	RISULTATI	
					Avam. sin.	Avam. des.
1, 2, 3, 4, 5: inferme con tbc. polmonare e a. d. r. positive al neocrisolo (1, 2, 3) e a. d. r. positive al fosfocrisolo (4, 5).	I, II, III, IV, V, VI, VII: inferme con tbc. polmonare e a. d. r. negative al neocrisolo (I, II, III, IV) e a. d. r. negative al fosfocrisolo (V, VI, VII) nelle quali si inietta nell'avambraccio sinistro 1/10 di cc. di siero delle inferme 1, 2, 3, 4, 5 (con a. d. r. positive) e si ripete poi l'a. d. r. (prova di Prausnitz-Kustner) nella stessa regione e nella regione controlaterale.	a. d. r. con 1 mgr. di neocrisolo nell'avambraccio s. nelle inferme I, II, III, IV, ove fu iniettato il siero (delle inferme 1, 2, 3) e con 1 mgr. di fosfo nella stessa regione nelle inferme V, VI, VII (ove fu iniettato siero delle inferme 4, 5); e a. d. r. anche nell'avambraccio d. ove non fu iniettato il siero, rispettivamente con lo stesso sale.	dopo mezz'ora	dopo 24 ore		
1. C. D.	I. - A. G. A. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 1.		I. - A. G. A. nessuna reazione	nessuna reazione	—	—
2. P. E.	II. - P. E. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 2.		II. - P. E. papula arrossata rilevata	papula arrossata rilevata	+ —	—
3. T. S.	III. - S. T. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 2.		III. modico eritema	assenza di eritema	— —	—
4. C. R.	IV. - T. S. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 3.		IV. edema arrossato cm. 4×5.	edema arrossato rilevato cm. 4×5.	+ +	—
5. A. D. A. . . .	V. - B. S. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 4.		V. edema arrossato cm. 3×5.	edema arrossato cm. 3×5	+ +	—
	VI. - P. L. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 4.		VI. zona arrossata cm. 3×5.	zona arrossata rilevata con vescichetta centrale cm. 5×5	+ +	—
	VII. - C. R. iniezione nell'avambraccio s. di 1/10 di cc. di siero dell'inferma 5.		VII. zona tumida arrossata rilevata cm. 3×5	zona tumida arrossata rilevata cm. 4×7	+ +	—

ci ha autorizzato ad ammettere che negli auridi tanto l'epidermide quanto il derma appaiono entrambi sensibilizzati (Sézary).

Per rispondere all'ultimo quesito che ci eravamo posti cioè se le reazioni siano riproducibili nelle cavie, abbiamo scelte 8 cavie maschio del peso da gr. 250 a 350 praticandovi le seguenti a.d.r.: 19-1-37 previa rasatura del pelo si praticano a.d.r. con un mmgr. di fosfocrisolo oleoso e 1 mmgr. di neocrisolo nel derma dell'addome; 20-1-37 si nota una lievissima infiltrazione sul luogo delle punture; 22-1-37 appena si riconosce il luogo delle punture; 24-1-37 si ripetono le a.d.r. con 3 mmgr. di fosfocrisolo e 3 mmgr. di neocrisolo in altre regioni dell'addome; 25-1-37 lievissime infiltrazioni simili a quelle osservate il 20-1-37 salvo che la cavia n. 4 presenta papuletta larga cem. 1 × 1 nel luogo dell'a.d.r. con fosfocrisolo; 4-2-37 previa nuova rasatura si ripetono le a.d.r. con 5 mmgr. di fosfocrisolo e 5 mmgr. di neocrisolo in altre regioni dell'addome. Le infiltrazioni si mantengono limitate al luogo delle punture e sono poco più estese delle precedenti, la cavia n. 5 presenta una piccolissima escara corrispondente alla a.d.r. con 5 mmr. di neocrisolo.

Si è cercato inoltre praticare la Prausnitz-Kustner in due cavie cui in precedenza si era iniettato mezzo centimetro cubo di siero (dose forte data la notevole resistenza della cute dimostrata nelle precedenti a.d.r.) di inferme con a.d.r. positive al neocrisolo, e successiva iniezione di 5 mmgr. di neocrisolo. Le reazioni praticate anche in due controlli ove non si era iniettato il siero si sono mostrate pochissimo differenti: le cavie con pregressa iniezione di siero hanno avuto una maggiore estensione che non nei controlli, del resto la differenza è stata minima e gli altri caratteri delle infiltrazioni ottenute furono esattamente sovrapponibili a quelli delle 8 cavie trattate in precedenza.

I risultati di queste ricerche sperimentali si possono così riassumere: piccole infiltrazioni di una certa consistenza grandi come lenticchie specie quelle ottenute con 1-3-5 mmgr. di fosfocrisolo, solo la cavia n. 4 infiltrazione poco più estesa, appena più marcate quelle ottenute con neocrisolo, nella cavia 5 si è sviluppata una escara guarita lentamente in 15 giorni residuando piccolo nodulo dermico. Prausnitz-Kustner negativa.

La mancanza di eritema, di edema, di risentimento generale apprezzabile in questi animali in seguito a iniezioni di dosi così forti di preparati aurici — in proporzione al peso 5 mmgr. per 1 cavia corrispondono ad 1 grammo per uomo, non ci consentono di esprimere un giudizio comparativo con l'a.d.r. ottenute nei nostri pazienti. Sola deduzione sicura è la grande resistenza della cute di questi animali ai due preparati d'oro usati, elemento questo negativo per studiare nelle cavie le reazioni suddette.

Conclusioni

La sensibilità della cute ai sali d'oro introdotti nel derma si presenta poco più frequente nei malati di tbc. polmonare in genere in confronto dei sani. (Circa il 25 % fra casi positivi e dubbi nei malati, un po' meno nei sani).

Negli individui che presentano a.d.r. negative e quindi tali da ritenersi auroresistenti dette reazioni si mantengono invariate anche con dosi maggiori di oro. Questo concetto può anche estendersi a quegli individui con a.d.r. dubbie oppure debolmente positive perchè praticamente questi si sono

mostrati aurotelleranti. Non abbiamo invece saggiato con dosi maggiori di oro individui aurosensibili per non provocare reazioni dannose.

Il fatto che a.d.r. rimane negativa nei pazienti aurotolleranti coll'aumento delle dosi del sale, mentre in individui auro-sensibili diviene positiva con dosi minime di oro; la possibiltà di desensibilizzare qualche infermo ricorrendo a dosi minime ripetute del metallo, l'aver ottenuto infine il passaggio passivo della sensibilità con 5 risultati positivi su 7 ci autorizzano a ritenere l'a.d.r. di natura cosidetta allergica.

Le esperienze condotte nelle cavie con ripetute a.d.r. hanno dato risultati negativi nel senso che le reazioni prodotte sono state poco diverse sia con dosi deboli che forti dei preparati di oro usati (fosfocrisolo e neocrisolo). Anche la prova del passaggio passivo della sensibilità è stata negativa. Concludiamo con la dichiarazione che la cavia non si presta allo studio delle dermo reazioni da oro.

RIASSUNTO.

Gli AA. con ricerche sperimentali ed ulteriori osservazioni cliniche sull'aurodermoreazione (a.d.r.) concludono:

1) i malati di t.b.c. polmonare dànno in confronto dei sani maggior numero di a.d.r. positive;

2) a. d. r. negative nei sani e nei malati trattati o no con auroterapia tali si mantengono anche ricorrendo a dosi di molto superiori a quella utile per l'a.d.r.;

3) l'a.d.r. è di natura allergica perchè si è potuto ottenere in qualche malato aurointollerante la desensibilizzazione, e in altri 7 aurointolleranti il trasporto passivo della sensibilità (prova di Prausnitz-Kustner) 5 volte su 7.

Le cavie non si prestano allo studio delle a.d.r. perchè dànno costantemente risposte negative anche con dosi forti di oro, in esse anche la Prausnitz-Kustner è risultata negativa.

AUTORI CITATI

1. Brailau J. *Le agranulocitosi nella auroterapia.* Le François, Tesi, Paris, 1935.
2. Chiucini. *Ricerche sulla specificità della intradermo-reazione in inferme affette da tbc. polmonare con la melitina di Burnet.* Giornale di Batteriologia e Immun., 1935, n. 3.
3. Chiucini e Aradas. *Aurodermo reazione e auroterapia nella tbc. polmonare.* Nota I. *La sensibilità cutanea ai sali d'oro come guida alle indicazioni della auroterapia nella tbc. polmonare.* Policlinico, Sez. Prat., 1935; Nota II. *L'a.d.r. praticata con i principali sali d'oro.* Minerva Medica, 1935.
4. Giauni. *Allergia e reazioni cutanee da oro.* Bollett. Istituto Sieroterapico Milanese, 1935.
5. Gonier e Bieuderme. *Leucocito reazione dai sali d'oro nella tubercolosi.* Soc. Med. degli Ospedali di Lione 6-3-1934.
6. Mollard. *I sali d'oro nel trattamento della tbc. polmonare.* Baillière, Paris, 1929.
7. Knud Faber. *Lotta contro la tbc.*, 1932.
8. Sezari e Mauric. *Les réactions cutanées expérimentales et la patogénie des états d'intolérance.* La Presse Méd., 22-6-1932.

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier   C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Settembre 1938 - XVI Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA.
(V PADIGLIONE)

Particolari aspetti clinico-radiologici dell'ascesso del polmone specie nei riguardi del suo scambio diagnostico col cancro primitivo cavitario polmonare.

Prof. TOMMASO LUCHERINI, primario medico e docente.

Questo argomento, per quanto ampiamente studiato, offre sempre il campo a nuove ricerche ed a utili riflessioni. Senza entrare naturalmente nei dettagli riporterò quelle osservazioni personali scaturite dallo studio di numerosi casi capitati alla mia osservazione.

I vari tipi di ascesso del polmone descritti con caratteristiche nosologiche le più svariate, per quanto non possano ai fini pratici tenersi distinti, pur tuttavia ritengo che per il momento non è facile sottoporli ad una esatta e definitiva classificazione scientifica. Si sa infatti che i fattori etiopatogenetici più diversi (influenza, tromboflebiti, gas tossici, operazioni dentarie, sull'amigdale, rino-faringee, interventi chirurgici addominali, specie sul duodeno, ecc.) debbono avere la loro parte predominante sul determinismo dei vari tipi anatomo-clinici dell'ascesso del polmone.

A tale proposito non credo (per quanto tutto ciò non sia facilmente dimostrabile) che sia la sede, l'estensione, l'unicità o molteplicità dei focolai ascessuali, sia il decorso, la multiforme sintomatologia clinica, la prognosi e le eventuali particolari e vantaggiose applicazioni terapiche debbano essere indifferenti.

A questo è ovvio aggiungere che particolari condizioni anatomo-patologiche dei bronchi e del polmone (bronchiti croniche, bronchiectasie, sclerosi pleuro-polmonari, ecc.), ed anche i più svariati ceppi batterici debbano naturalmente, secondo me, avere la loro particolare influenza sul modo di insorgere e sulle caratteristiche cliniche del decorso e della prognosi della malattia, e della più o meno favorevole risposta all'adeguata terapia.

Si sa ad esempio che la amebiasi può provocare, tra le altre manifestazioni extraintestinali, anche l'ascesso del polmone che ha, se non decisive, particolari caratteristiche cliniche: rapida evoluzione, facilità al disfacimento necrotico di lembi polmonari, netto successo curativo coll'applicazione della terapia emetinica.

Ora pur se si sono fatti dei tentativi di classificazione delle suppurazioni del polmone, perchè non pensare che particolari germi o particolari modalità patogenetiche non possano eventualmente dare all'ascesso del polmone caratteristiche anatomo-cliniche altrettanto particolari?

Non accennerò alle comuni cause, già tanto note, che possono determinare ascessi circoscritti o diffusi del polmone (corpi estranei, focolai bronchiettasici, ecc.); però sulla scorta delle osservazioni mie ed altrui, io ritengo che possa legittimamente pensarsi che gli ascessi del polmone, i quali insorgono in conseguenza di emboli settici partenti dai più svariati focolai (foci settici, postoperatori, alveolari, tonsillari, viscerali, trombo-flebitici, ecc.), si manifestano con le caratteristiche e la modalità dell'infarto polmonare ed hanno in generale una sede corticale o per meglio dire una sede cortico-pleuritica, offrendo quindi le migliori possibilità alle eventuali indicazioni chirurgiche. Aggiungerò che gli emboli settici, rappresentano i momenti etiologici fra i più comuni e frequenti dell'ascesso polmonare; e non esito ad affermare che il più delle volte processi polmonari acuti, interpretati come polmoniti o broncopolmoniti acute (cause troppo frequentemente invocate nel determinismo dell'ascesso polmonare), non sono invece che infiltrazioni parenchimali preascessuali (infarti, addensamenti reattivi) simulanti il quadro clinico-sintomatologico della polmonite franca o della broncopolmonite.

È inutile aggiungere che la teoria aspiratoria è oggi, al lume delle più recenti vedute, poco probativa. A tal proposito dirò che recentemente Holmann non riuscì a provocare alcun processo suppurativo mediante l'introduzione endobronchiale di sospensioni di colture pure di piogeni.

Senza soffermarmi a parlare dei numerosi germi sia aerobi che anaerobi che fan parte della ricca flora delle suppurazioni del polmone, oramai già ben nota, io ritengo quindi che nel capitolo delle suppurazioni del polmone, lo studio batteriologico oltre il clinico ed il radiologico ed anche quando è possibile, gli accertamenti del meccanismo etio-patogenetico della malattia vanno particolarmente studiati, onde stabilire non soltanto criteri prognostici, ma sopratutto utili e tempestivi provvedimenti terapeutici.



Non starò certo in questo lavoro a ripetere il quadro clinico classico della malattia: questo ormai può trovarsi bene ed ampiamente prospettato sopra testi e sopra apposite monografie. Perciò farò soltanto quelle considerazioni intorno a questo argomento che sono scaturite dallo studio di numerosi casi di ascesso del polmone occorsi alla mia osservazione.

Indiscutibilmente grande importanza ha, in casi di ascesso del polmone, la diagnosi clinica e, se si vuole, la diagnosi batteriologica. Ma quel che molto conta nella identificazione della malattia e sopratutto nell'accertamento della sua sede esatta, della estensione, forma, evoluzione, è la diagnosi radiologica, che ha assunto in questi ultimi tempi la maggiore importanza.

Naturalmente la diagnosi radiologica deve essere sempre integrata dallo studio clinico; e ritengo che non è possibile stabilire esatte norme, oltre che diagnostiche anche prognostiche e curative, senza il sussidio di un accurato e preciso studio radiologico.

È già noto che gli ascessi del polmone possono insorgere, qualunque possa essere la causa provocatrice, in maniera lenta e subdola, ovvero in forma brusca e tumultuosa. In entrambi i casi la evoluzione ulteriore è sempre in rapporto alle difese e alle resistenze dell'individuo, ed anche alle dipendenze del tipo dei germi che hanno provocato l'ascesso. La colliquazione, anche se rapida, di un ascesso del polmone che abbia la fortuna di aprirsi in un bronco in buone condizioni e ben funzionante, ha la possibilità spontanea di guarire rapidamente ed anche senza sussidi terapeutici. Quando invece il drenaggio attraverso il bronco è tardivo o insufficiente, e quando attraverso varie settimane viene a prodursi intorno alla cavità ascessuale una così detta « zona di sbarramento », costituita da una più o meno spessa parete di sclerosi connettivale, allora le speranze della guarigione spontanea spariscono, ed è necessario ricorrere a mezzi terapeutici sia medici che fisici e chirurgici.

È logico pensare che in genere la formazione e lo spessore della parete ascessuale è in rapporto diretto con le condizioni di svolgimento e con la durata del processo morboso; ma dobbiamo pur riconoscere, sulla scorta della nostra esperienza, che però non in tutti i casi ciò si verifica in maniera sempre eguale e costante, nel senso infatti che alcune volte vediamo radiologicamente ascessi, che già durano da varie settimane (sempre da più di tre), non più acuti quindi, nei quali è visibile una cavità idroaerea circondata da una parete tenue ed appena delimitata, mentre in altri casi la parete dell'ascesso si forma con particolare rapidità ed intensità. È in questi casi nei quali cioè la cavità ascessuale è avvolta da una parete connettivale spessa e marcata, che la cura medica, ed in genere ogni altro mezzo terapeutico (all'infuori del chirurgico), rischia di essere seguito da insuccesso. Non è facile impresa certo riuscire a distruggere con mezzi medicamentosi la parete fibro-piogena già organizzata, che sbarra ed isola la cavità ascessuale.

Anche la sede dell'ascesso ha la sua relativa importanza ai fini della guarigione spontanea ed ai fini di un'attiva e vantaggiosa risposta ai provvedimenti terapeutici.

Ho avuto occasione di osservare che gli ascessi sottocorticali in genere e quelli situati nei lobi inferiori del polmone guariscono, generalmente, con

maggiore facilità, e ciò forse è da riferirsi ai fattori di maggiore ventilazione, di maggior dinamica respiratoria a cui sono soggetti i lobi inferiori ed anche alla maggiore facilità con cui le cavità ascessuali dei lobi inferiori possono svuotarsi in uno dei grossi rami dell'albero bronchiale inferiore. Anche Costanzi in un suo recente lavoro concorda con queste mie affermazioni, ed afferma che i processi localizzati nelle vicinanze dell'ilo hanno avuto il decorso più lungo e la facilità maggiore di complicazioni (1).

Molto si parla, nel capitolo degli ascessi del polmone, dei vari tipi clinici di tale malattia e dei vari aspetti e delle varie forme che può assumere a seconda dei casi; per cui si è inteso il bisogno di definirli in più modi e sotto varie etichette, ovverosia ascesso semplice, ascesso putrido, ascesso gangrenoso, gangrena del polmone, ecc. Può esser giusta, praticamente, questa distinzione nominale; però tali varie denominazioni vengono in fondo ad esprimere anche attraverso quadri clinici apparentemente diversi, ed attraverso una eventuale flora microbica differente, sempre un processo morboso che ha gli stessi fondamenti anatomo-clinici.

Ora, per cercare di portare un contributo alla differenziazione diagnostica delle suppurazioni del polmone, e per dimostrare come spesse volte sotto la diagnosi di ascesso del polmone si nasconde qualche altro processo morboso, che può in una determinata epoca del suo svolgimento assumere un quadro clinico e radiologico simulante l'ascesso, voglio parlare, sulla scorta di qualche caso clinico occorso alla mia osservazione, delle difficoltà che spesse volte riscontriamo nella precisazione diagnostica.

Nella letteratura si trovano già citati ampiamente casi di malattie polmonari simulanti l'ascesso del polmone, ma i perfezionati mezzi di indagine e lo studio profondo ed accurato del paziente permettono oggi più facilmente di chiarire il facile e possibile errore diagnostico.

A tal proposito, per citare i casi meno comuni, ricorderò che Gil (2) ha affermato, sulla scorta di 18 casi accuratamente studiati, che la linfogranulomatosi del polmone può determinare la formazione di focolai cavitarii simulanti anche la Tbc. polmonare. Kuckuck (3) ha descritto un caso, la cui immagine radiologica era costituita da due focolai polmonari rotondeggianti con zone cavitarie centrali, ed il cui esame anatomo-istologico ha mostrato nelle pareti delle cavità e nelle zone circostanti, la presenza di un tessuto linfogranulomatoso e anche di tessuto tubercolare. Desmeules (4) recentemente assenisce che spesso può aversi associazione tra ascesso del polmone e Tbc., e che nei casi in cui la Tbc. precede l'ascesso questo si forma in corrispondenza delle pareti di una caverna o in bronchiettasie secondarie alla bacillosi, e la sua evoluzione è quella dell'ascesso gangrenoso a forma torpida o a carattere grave.

Altra malattia che qualche rara volta può simulare l'ascesso del polmone è la cisti idatica polmonare, naturalmente in quei casi nei quali, apertasi in un bronco dopo una vomica più o meno massiva, viene a formarsi una ca-

(1) COSTANZI. *Sulle suppurazioni bronco polmonari.* Croce Rossa, luglio 1934.
(2) GIL. *Su alcune forme rare di linfogranulomatosi del polmone.* Fort. a. d. Geb. d. Röntg., vol. 53, 1935.
(3) KUCKUCK. Röntgenpraxis, 3°, pag. 79, 1931.
(4) DERMEULES. Gaz. des hôpitaux, ott. 1936.

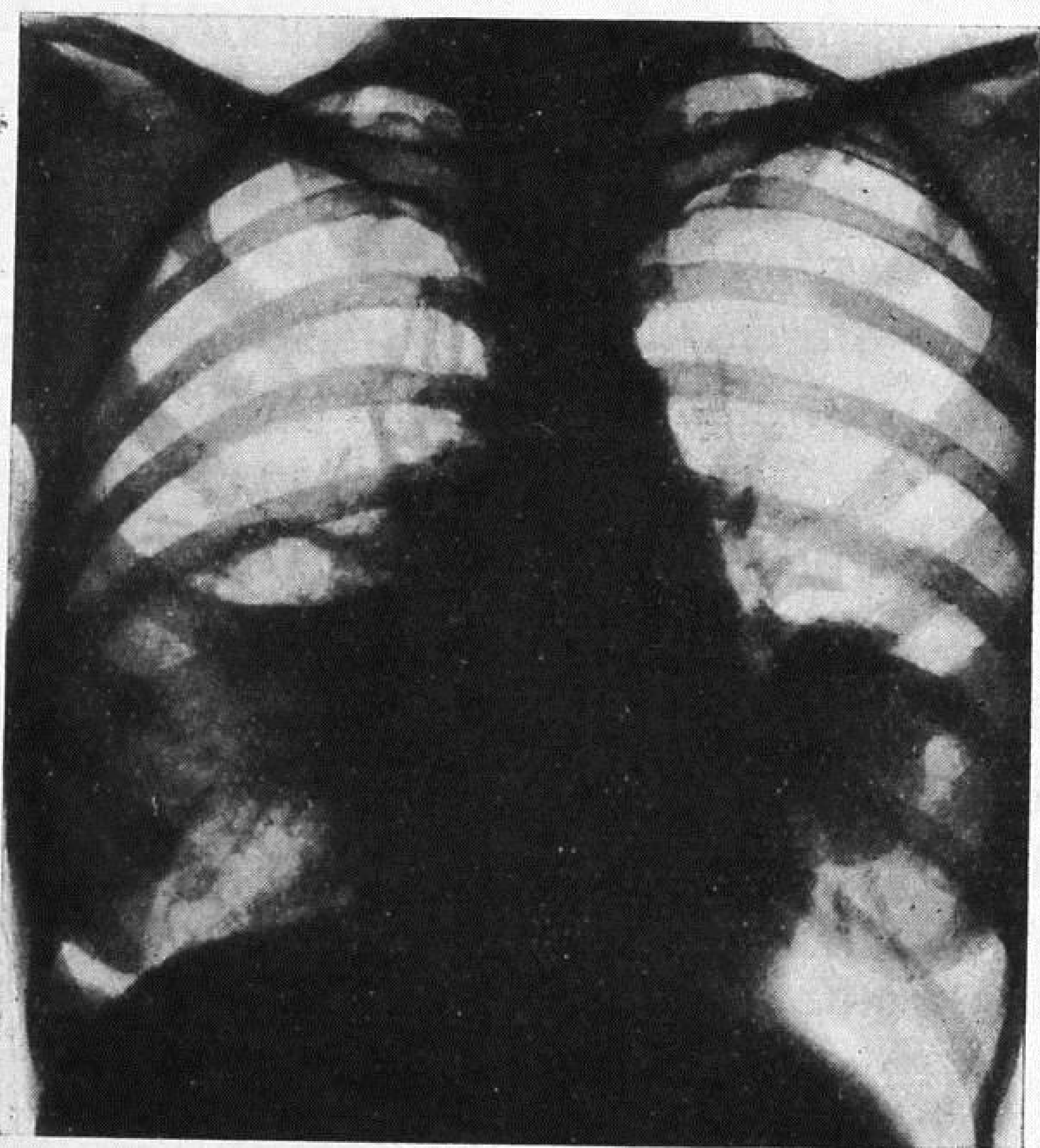
vità idroaerea in seno al focolaio cistico. Si comprende che i dati anamnestici e le ricerche relative (eosinofilia sanguigna, reazione di Weinberg-Ghedini, reazione di Casoni) possono il più delle volte illuminare il diagnostico; però qualche rara volta la diagnosi offre delle difficoltà non sempre facilmente superabili.

Colgo l'occasione per citare un caso di recente capitato alla mia osservazione.

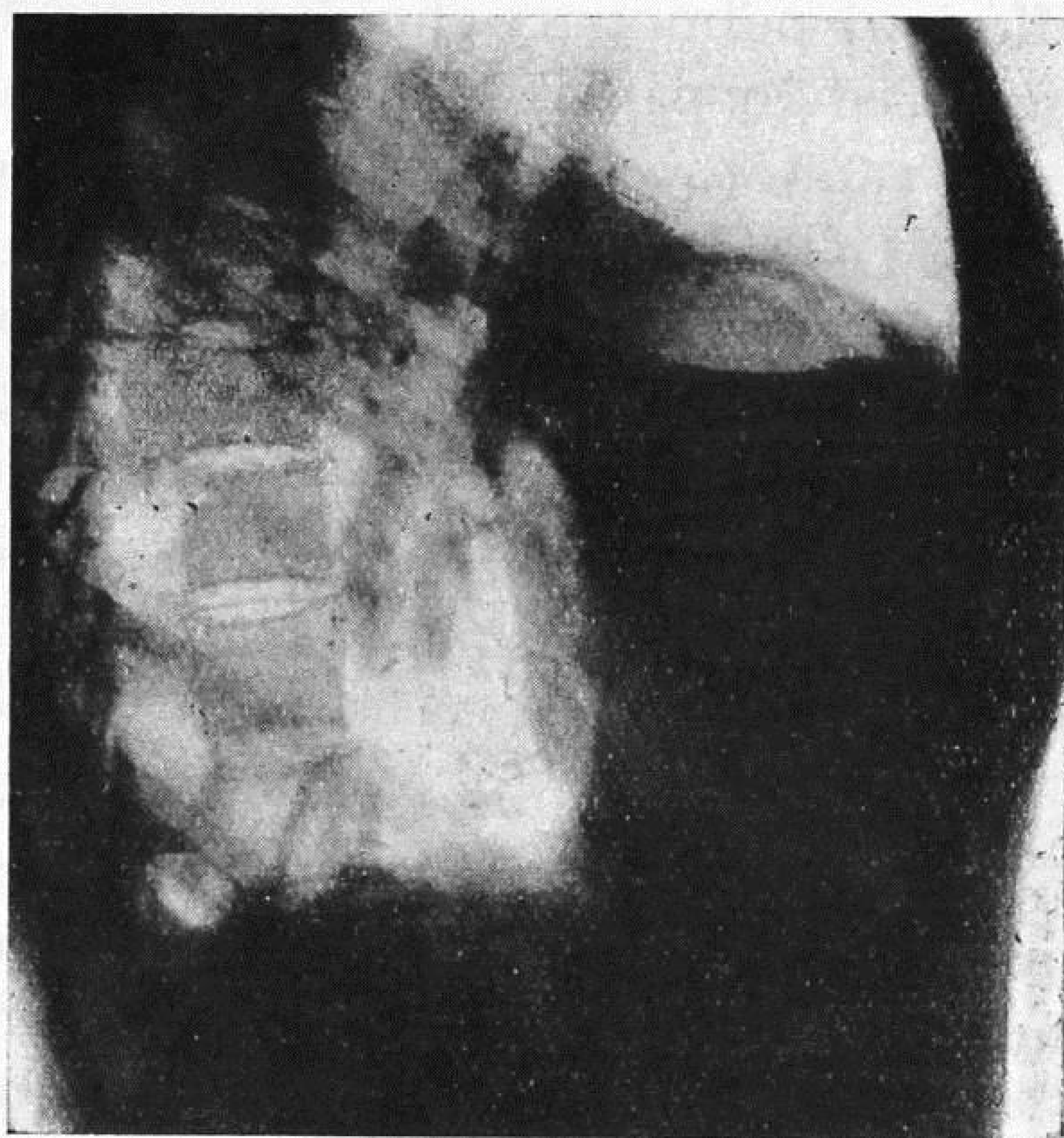
D. P., di anni 33, nubile, da Vicovaro.

Entra in ospedale il 10 febbraio 1937. Nulla nel gentilizio. Anamnesi fisiologica normale. Dice di aver goduto sempre buona salute, sebbene sia stata sempre un po' magra e poco colorita.

Circa dieci giorni fa, in pieno benessere, la p. ebbe una vomica di liquido chiaro e limpido, preceduta da qualche colpo di tosse: emise quasi un bicchiere di tale liquido. La p. non sa dire se nel liquido vi fossero altri elementi. Subito dopo la vomica la p. fu colta da orticaria intensa con lieve cefalea ed abbattimento. Tale sintomatologia durò circa due giorni, accompagnata da tosse secca.



RADIOGRAMMA N. 1.



RADIOGRAMMA N. 2.

Esame obiettivo. — Torace simmetrico. Apici ad egual altezza, le basi si espandono bene. Alla percussione si nota riduzione di suono alla base di D. e all'ascoltazione rumori di sfregamento e respiro aspro. Negativo il resto dell'esame obiettivo.

Il giorno 13 la p. ebbe tosse insistente con abbondante espettorato, nel quale vi erano frustoli di membrane. Ai primi colpi di tosse la p. avvertì fetore dell'alito. La quantità dell'espettorato crebbe e poi rimase per molti giorni sui 450 cc.

Ai primi di maggio l'espettorato diminuì moltissimo (la p. non ne emetteva che circa 30 cc. giornalieri).

Reazione Wassermann: negativa.

Intradermoreazione di Casoni: reazione precoce (+ + + positiva completa).

Reazione di Ghedini-Weinberg: positiva completa con 0,20-0,40-0,60 cmc. di antigene.

Eosinofilia sanguigna: 15 %.

RADIOGRAFIA TORACE. — L'immagine radiografica in proiezione frontale mostra nel campo polmonare di S. medialmente un'ombra ovoidale a margini netti che si fonde con l'ombra cardiaca, di intensità omogenea e che è della grandezza circa di un manda-

rino. Nel campo medio toracico di D., nella regione perilare, notasi un'ombra intensa, a nido di rondine, il cui margine superiore è orizzontale (livello liquido) e al disopra ancora del quale esiste una zona di chiarità circoscritta riferibile ad una cavità idroaerea. (*Vedi Rad.* 1).

Nella proiezione latero-laterale tale immagine idroaerea è assai più netta e la sua parete superiore, circondante la cavità è assai spessa. (*Vedi Rad.* 2).

L'aspetto radiografico sopra descritto, per quanto poteva identificarsi con altri processi morbosi (tumori del polmone, ecc.) pur tuttavia, sostenuto sia dai dati anamnestici, sia dai risultati degli esami di laboratorio, sia dall'ulteriore evoluzione del male, lasciava deporre per l'esistenza di una duplice cisti di echinococco del polmone (una apertasi nel bronco a destra ed una chiusa a sinistra).



Tale caso è assai interessante sotto due punti di vista: prima di tutto perchè le cisti idatiche non solitarie del polmone non sono troppo frequenti e possono con facilità simulare, specie dal punto di vista radiologico, altre affezioni polmonari che dànno quadri iconografici analoghi (tumori del polmone ed in particolare modo il sarcoma primitivo).

Colgo l'occasione per dire che recentemente Sergent, Fourestier, Frache e Duperrat hanno descritto (1) un interessante caso di echinococcosi polmonare molteplice, affermandone la rarità e soffermandosi sul decorso, sulle complicazioni, sulla difficoltà della differenziazione diagnostica, e sulle applicazioni curative.

Nel mio caso, è vero, non si può proprio parlare di echinococcosi multipla del polmone; però si tratta di una cisti di echinococco bilaterale, simmetrica direi quasi, e tal fatto non è neppure troppo comune.

Il secondo punto di vista però è quello che maggiormente, nel caso nostro, può interessare: che cioè la cisti di echinococco del polmone di D., apertasi nel bronco dopo vomica improvvisa, invece di volgere a guarigione si è infettata ed ha provocato lentamente e subdolamente, in sede cistica stessa, un grosso ascesso del polmone.

Eventualità questa, che fa prendere in considerazione la possibilità che, oltre le cause più note, anche la cisti di echinococco apertasi in un bronco rappresenti il punto di partenza o meglio un momento etiopatogenetico locale, per la formazione secondaria di una suppurazione in « situ » del polmone.

È vero che nel mio caso potrebbe dirsi che non si tratti di un vero e proprio ascesso del polmone, ma di una cisti idatica suppurata secondariamente; ma ciò è questione soltanto di nome: quel che è certo è che in un determinato momento il focolaio cistico apertosi nel bronco si è trasformato in un ascesso polmonare con tutte le sue caratteristiche cliniche e radiologiche (espettorato purulento abbondante, fetido, febbre intermittente, lieve emottisi, dimagramento iperleucocitosi, imagine idroaerea ecc.).

---

(1) Sergent, Fourestier, Frache e Duperrat. La Presse Médicale, n. 104; 26 dicembre 1936.

La breve enunciazione di questo caso operato, con successo poi dal prof. Egidi, fa riflettere che nella eventuale esitazione radiodiagnostica di una imagine cavitaria del polmone, e per la esatta identificazione della sua natura, non è mai inutile completare le ricerche con lo studio della eosinofilia sanguigna, con le reazioni di Weinberg-Ghedini e di Casoni, anche se sulla sicurezza dei risultati di queste ricerche qualche volta possano formularsi delle riserve.



Fra le altre difficoltà che si incontrano nella diagnosi differenziale dell'ascesso del polmone da altre pneumopatie, è quella che riguarda precisamente i tumori maligni del polmone (in particolare modo il carcinoma).

È noto infatti che alcune volte tumori primitivi del polmone, con cavità di disfacimento centrale, possono essere difficilmente differenziabili dai comuni ascessi polmonari. È vero che alcune volte l'anamnesi e lo svolgimento della malattia possono dare luce diagnostica, ma molte volte il dubbio permane fino alla fine.

A tal proposito si potrebbe dire che il tumore primitivo del polmone anemizza più o meno rapidamente; che l'espettorazione nei tumori polmonari con sfacelo centrale della massa neoplastica, è più scarsa e meno caratteristica dell'espettorazione che si ha negli ascessi; ma quante volte anche l'ascesso del polmone stesso può più o meno intensamente anemizzare, in rapporto e in conseguenza dello stato settico generale che esso provoca, e quante volte nell'ascesso cronico l'espettorazione offre le caratteristiche più variabili per quantità e qualità?

D'altronde i due processi suddetti decorrono, a parte il similare aspetto semeiotico e radiologico che possono assumere, con quadro clinico il più delle volte analogo; ossia in entrambi i processi può esistere febbre più o meno elevata, emottisi, tosse, reazioni pleuriche, iperleucocitosi, eritrosedimentazione accelerata, escreato putrido, ippocratismo delle dita.

È tanta la difficoltà che offre la diagnosi differenziale fra le due malattie, che Chaoul e Greineder (1) si sono proposti di superare tale difficoltà diagnostica mediante il metodo tomografico.

Con tale mezzo il restringimento del lume dei grossi bronchi è secondo tali AA. ben visibile, mentre col metodo radiografico normale tale dato è superabile qualche volta solo mediante broncografia. Tale restringimento appare irregolare, e sembra dovuto alla anfrattuosità ed irregolarità delle pareti bronchiali invase dal tumore. Quando coesista una cavità da disfacimento del tumore le sue pareti appaiono provviste di dentellature acute. Invece, sempre secondo i suddetti autori, l'ombra da ascesso polmonare è chiazzata, e non è accompagnata da alcuna stenosi bronchiale. Si può infatti vedere un bronco sboccare in una cavità ascessuale a pareti liscie.

Nella letteratura sono stati già descritti casi di tumori del polmone simulanti l'ascesso polmonare. A tal proposito ripeto ancora che è necessario

(1) Chaoul e Greineder. *Carcinoma ed ascesso polmonare nell'imagine tomografica.* Fort. a. d. Geb. d. Röntg., vol. 53, 1936.

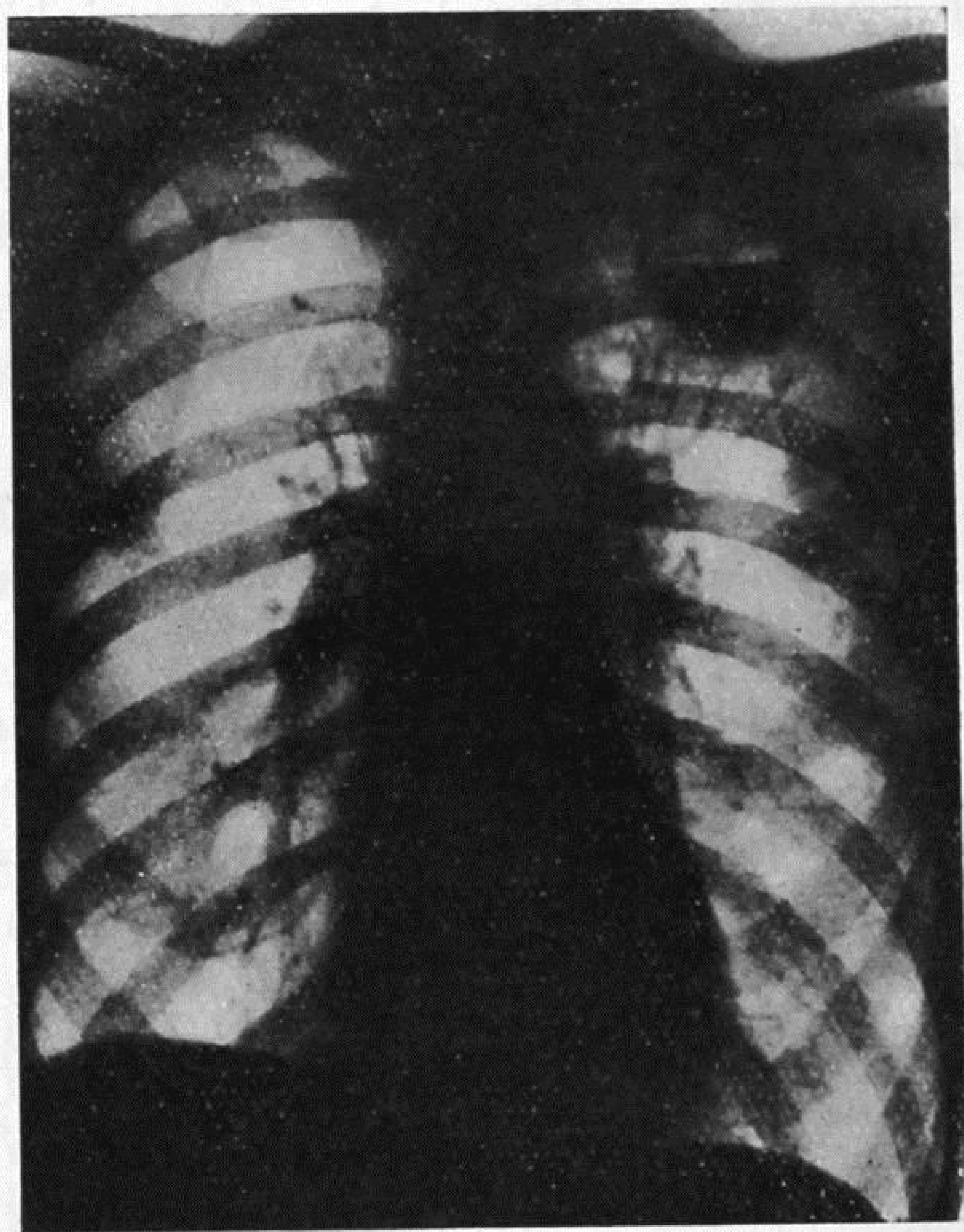
molto accorgimento nella differenziazione diagnostica di questi due processi morbosi, naturalmente quando la neoplasia polmonare presenta una zona di disfacimento centrale, che inquinandosi secondariamente e comunicando con un bronco può simulare il quadro dell'ascesso cronico del polmone.

E non credo neppure che sia esagerato affermare che varie volte casi deceduti per tumori del polmone, possano passare, per errore involontario ed insuperabile, sotto l'etichetta diagnostica di ascesso polmonare cronico. Anzi aggiungerò che forse le percentuali di mortalità nell'ascesso polmonare siano di discutibile esattezza, per la ragione che l'ascesso o spontaneamente o a seguito di tempestive cure mediche e chirurgiche, può guarire più facilmente di quanto appaia nelle cosiddette statistiche ufficiali, mentre forse casi di decesso etichettati come ascesso possono molte volte nascondere con ogni verosimiglianza l'esistenza di un tumore polmonare.

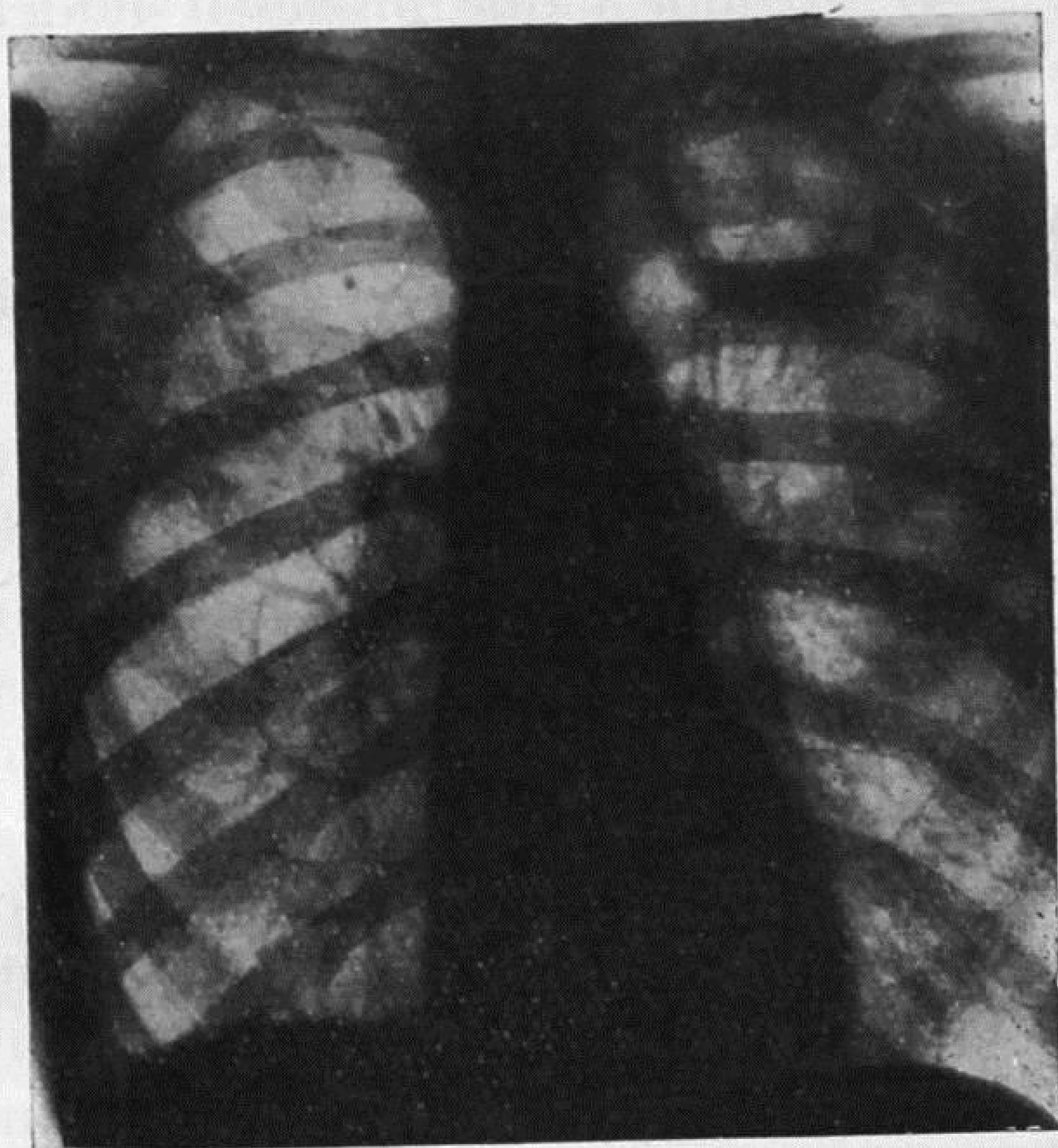
Son passati recentemente sotto la mia osservazione due casi di tumori primitivi del polmone, simulanti perfettamente il quadro clinico e radiologico dell'ascesso polmonare cronico. L'interesse che offrono questi due casi sta appunto nella difficoltà della differenziazione clinico-diagnostica, fra le due pneumopatie, ragione per cui ho creduto opportuno pubblicarli:

Caso I. — O. G., da Chieti, di anni 51.

Nell'agosto 1935 il p. improvvisamente cominciò ad avvertire tosse, febbre modica, dolore alla regione sopraspinosa S. ed espettorato piuttosto abbondante con strie di sangue. L'esame radiografico, praticato a Chieti, mise in evidenza un addensamento polmonare al lobo superiore S. con una zona centrale di escavazione.



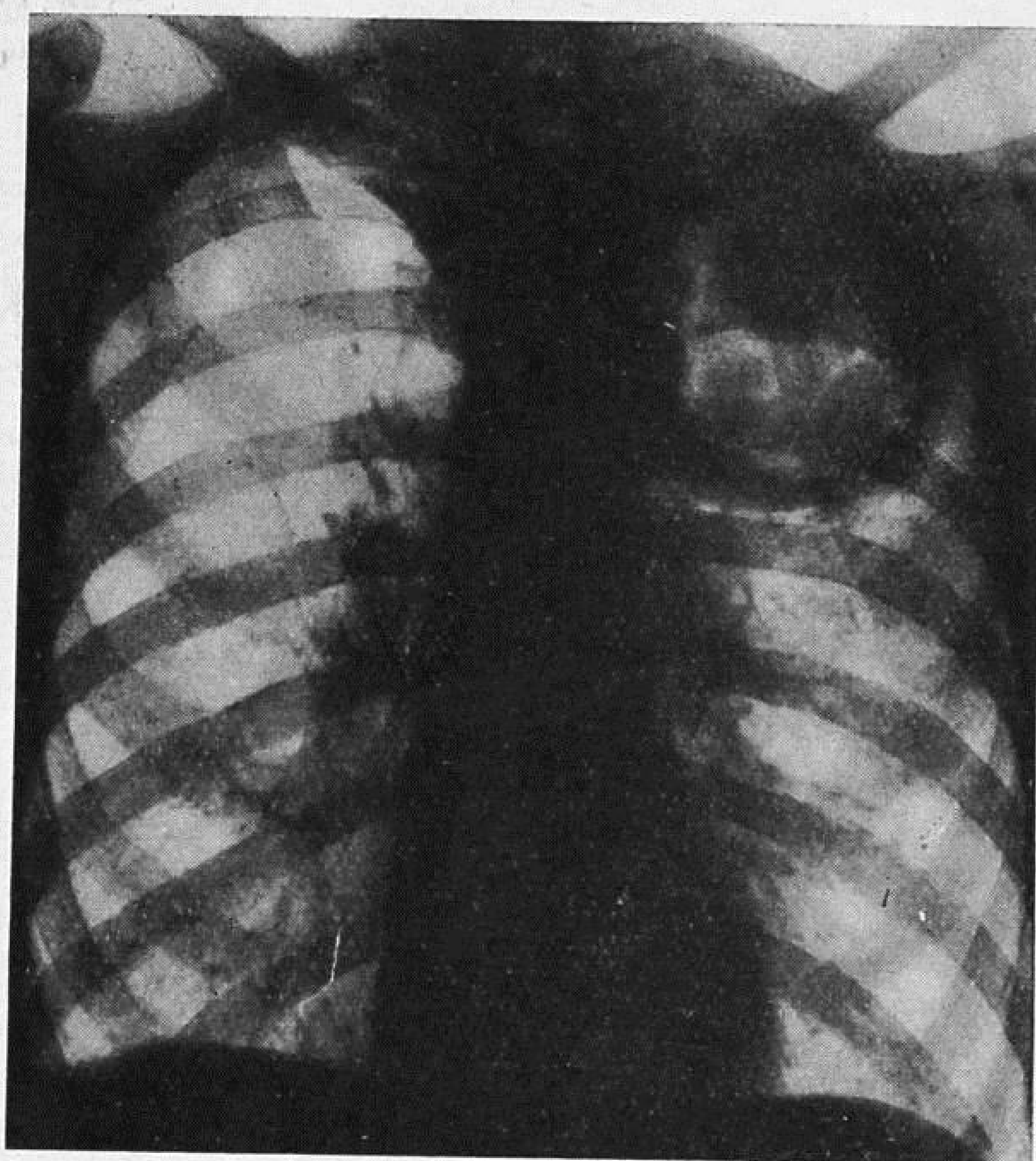
Radiogramma N. 3.



Radiogramma N. 4.

Le condizioni generali del p. andarono progressivamente peggiorando: furono consigliate iniezioni di arsenobenzolo a piccole dosi, alcoolterapia per via endovenosa a cure generali ricostituenti. Il paziente andò sempre gradualmente peggiorando, sia nelle condizioni locali che generali.

L'*esame obiettivo* mostrava un profondo stato di denutrizione e di anemizzazione del soggetto, mentre l'esame del torace dava, in corrispondenza delle fosse sopra e sottospinosa e sottoclavicolare S. un suono ridotto timpanitico con diminuzione del F.V.T. All'ascoltazione respiro soffiante con rantoli gorgoglianti, accentuantisi sotto i colpi di tosse. All'ispezione si notava scomparsa della normale fossetta sopraclaveare S., mentre in tale zona si osservava una tumefazione molle-elastica e che aumentava e diminuiva di grandezza sincronicamente con gli atti respiratori. La palpazione e la pressione di tale tumefazione provocavano netti e costanti rumori di guazzamento. Tale tumefazione era da riferirsi al polo superiore della massa cavitaria, facente ernia nella fossa sopraclavicolare S. Mostro i radiogrammi, fatti durante la malattia del p.: nel primo (vedi Radiogramma N. 3 - 10 ottobre 1935) notasi in corrispondenza del lobo superiore S., regione sottoclaveare, la presenza di un'immagine rotondeggiante, a margini netti, della grandezza di un piccolo mandarino, con la caratteristica immagine idroaerea centrale. Il parenchima polmonare, circostante a tale massa, appare velato e ricco di arborizzazioni tralciformi.



Radiogramma N. 5.

Nella seconda radiografia di controllo (vedi radiogramma N. 4) fatta il 14 novembre 1935, tale ombra cavitaria rotonda appare ingrandita, corrispondentemente all'ingrandimento della cavità stessa, il cui livello liquido permane, per quanto diminuito di altezza ed il cui cercine è ispessito.

Nell'ultima radiografia (vedi radiogramma N. 5) fatta il 23 marzo 1936, si è avuto un graduale aumento dell'immagine cavitaria stessa, mentre nel mezzo di essa, e più precisamente entro la cavità aerea, sono apparsi dei grossi noduli, di varia intensità d'ombra, di diversa grandezza, rotondeggianti, a margini confusi.

Il quadro radiografico studiato ripetutamente, in concordanza con il reperto clinico caratteristico (esame obiettivo sopra descritto, ed inoltre espettorazione abbondante quasi sempre intorno ai 100 cmc. giornalieri, purulenta, qualche volta accompagnata da lieve emottisi, febbre, tosse stizzosa, ippocratismo delle dita, ecc.), faceva ritenere probativa la diagnosi radiologica di ascesso polmonare del lobo superiore di S.

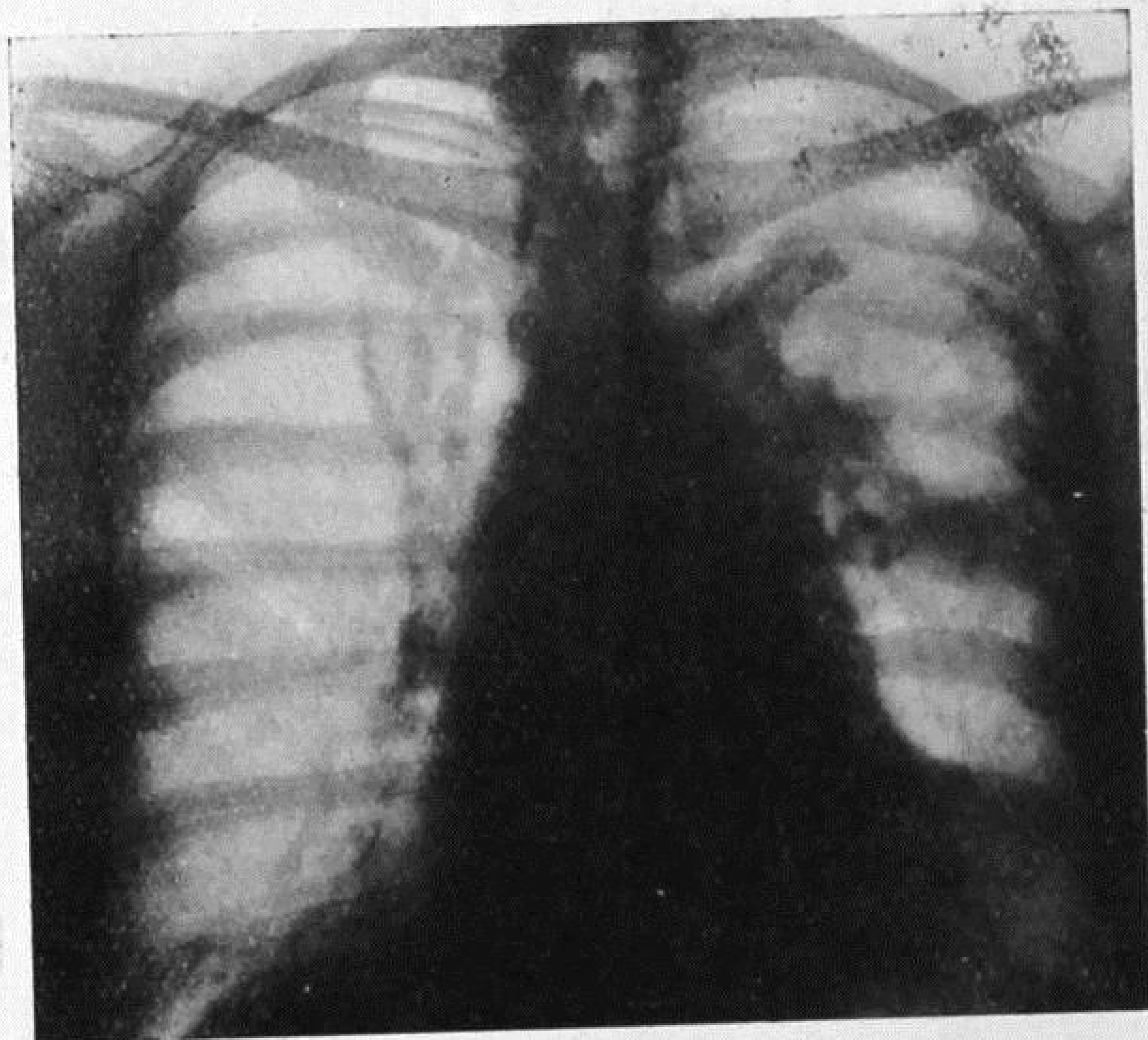
Soltanto il rapido e progressivo aumento dell'immagine cavitaria, nel corso di poche settimane, e il disfacimento delle condizioni generali, facevano sorgere legittimo dubbio sull'esattezza diagnostica. Essendo riuscite inutili le cure mediche e fisiche, fu sottoposto all'intervento operativo, eseguito dal prof. M. Ascoli, il quale, aperta la cavità, ha trovato

che le pareti di questa erano ricche di grossi noduli duri, bernoccoluti, sanguinanti, riferibili a neoformazione blastomatosa (ulcus rodens del polmone).

Non è stato possibile corredare il caso dell'esame istologico. Alcuni giorni dopo l'intervento il paziente decedette.

CASO II. De L. S. I., di anni 55, donna di casa.

Nessuna malattia degna di nota in passato. Sposata, con prole. Da circa quattro o cinque mesi, dopo un'influenza, la paziente ha incominciato ad avvertire una dolenzia vaga a livello della regione mammaria S., mentre era tormentata da tosse insistente, accompagnata da emissioni di notevole quantità di espettorato muco-purulento, che qualche volta era striato di sangue.



RADIOGRAMMA N. 6.



RADIOGRAMMA N. 7.

La paziente non ha mai avuto febbre.

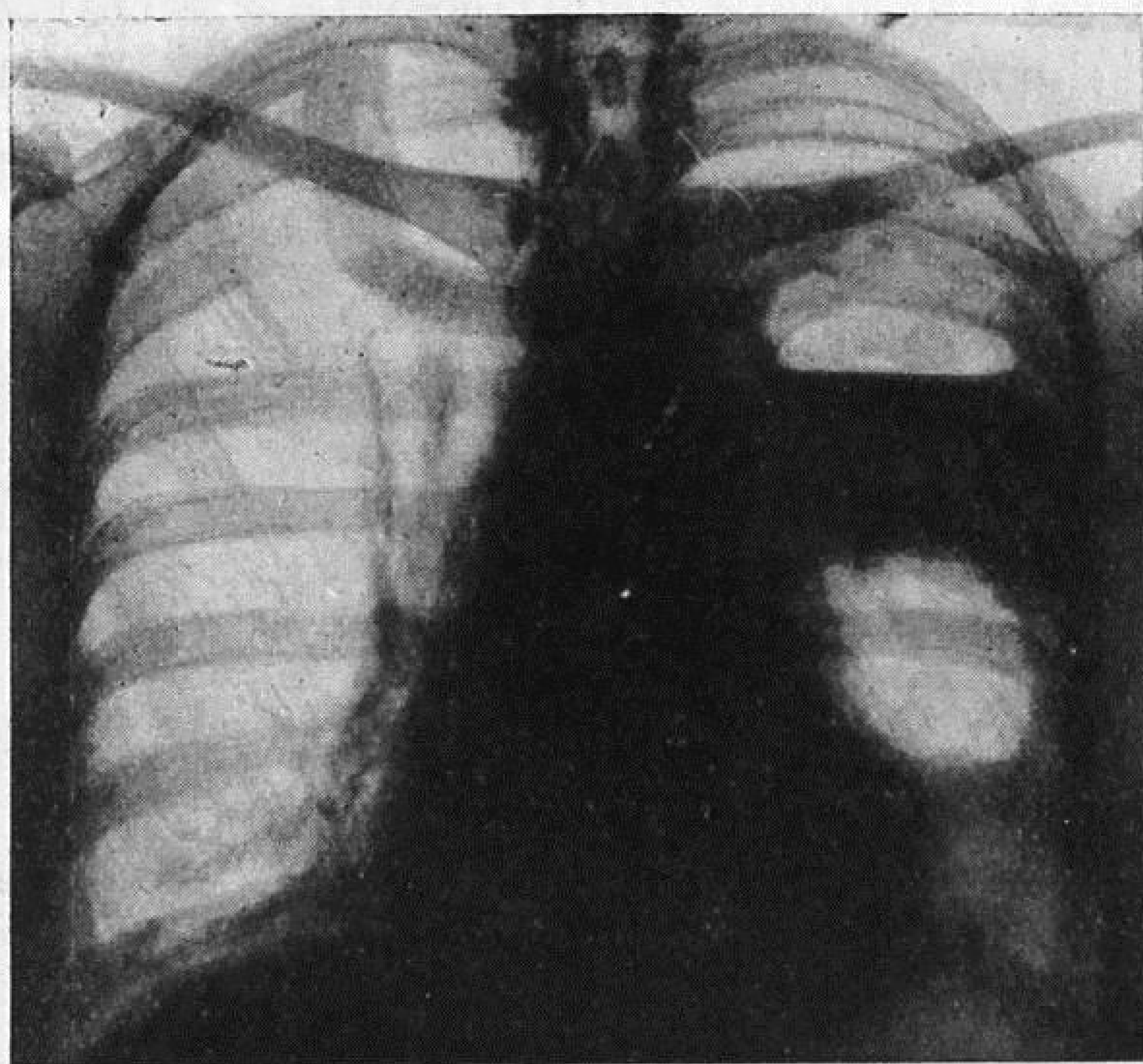
La quantità dell'espettorato era variabile; la media giornaliera era di 50-60 cmc. di espettorato muco-purulento, qualche volta in quantità maggiore.

Esame obiettivo. — Condizioni generali buone. Colorito roseo della cute e mucose visibili. Nulla al cuore. L'esame del torace fa rilevare ipofonesi nella regione interscapolovertebrale di S. con aumento del F.V.T. in tale sede. Lieve ipofonesi anche nella regione sottoclavicolare S. L'ascoltazione fa apprezzare respiro aspro, soffiante nelle suddette sedi, con la presenza di gruppi di rantolini fini, gorgoglianti speçie sotto tosse. L'esame dell'espettorato non ha mai fatto rilevare presenza del bacillo di Kock, nè di bacilli fuso-spirillari, nè di forme parassitarie. Notasi la presenza di fibre elastiche.

L'esame radiografico (vedi Rad. 6) mostra nella proiezione frontale, nella regione sottoclavicolare S., una grossa ombra, a margini sfumati, di aspetto anulare per la presenza di una grossa cavità centrale. Ombre ilare e parailare S. ingrandite.

La proiezione latero-laterale S. (vedi Rad. 7) mostra ancor più netto l'aspetto anulare di quest'ombra, con cercine ispessito, ombra situata piuttosto anteriormente e precisamente a due dita trasverse di distanza dallo sterno, quasi subito sotto la clavicola. Due mesi e mezzo dopo la paziente si lagna sempre degli stessi disturbi sopra elencati, mentre accusa dolore più intenso alla regione mammaria S. e aumento dell'espettorazione. Spesso ha anche elevazioni di temperatura. Il radiogramma di controllo eseguito un mese e mezzo dopo (vedi Rad. N. 8) mostra, nella proiezione frontale, la presenza di una vasta cavità idroaerea, con livello liquido orizzontale piuttosto alto, mentre la parte soprastante, aereata, è ridotta.

Altra radiografia, eseguita circa un mese dopo l'ultimo controllo, mostra che il livello liquido della cavità polmonare è ancora aumentato, lasciando soltanto un piccolo spazio soprastante aereato. Al disotto, l'ombra a livello orizzontale costituita dal liquido è a carattere uniforme; nulla di particolare nel restante dell'ambito.



Radiogramma N. 8.

Le buone condizioni di nutrizione e sanguificazione dell'inferma, il decorso lento del processo morboso con le sue particolari caratteristiche (espettorato muco-purulento abbondante, mai fetido, ma qualche volta striato di sangue) e soprattutto il quadro radiologico caratterizzato dalla presenza della cavità idroaerea e dall'aumento graduale e pro-

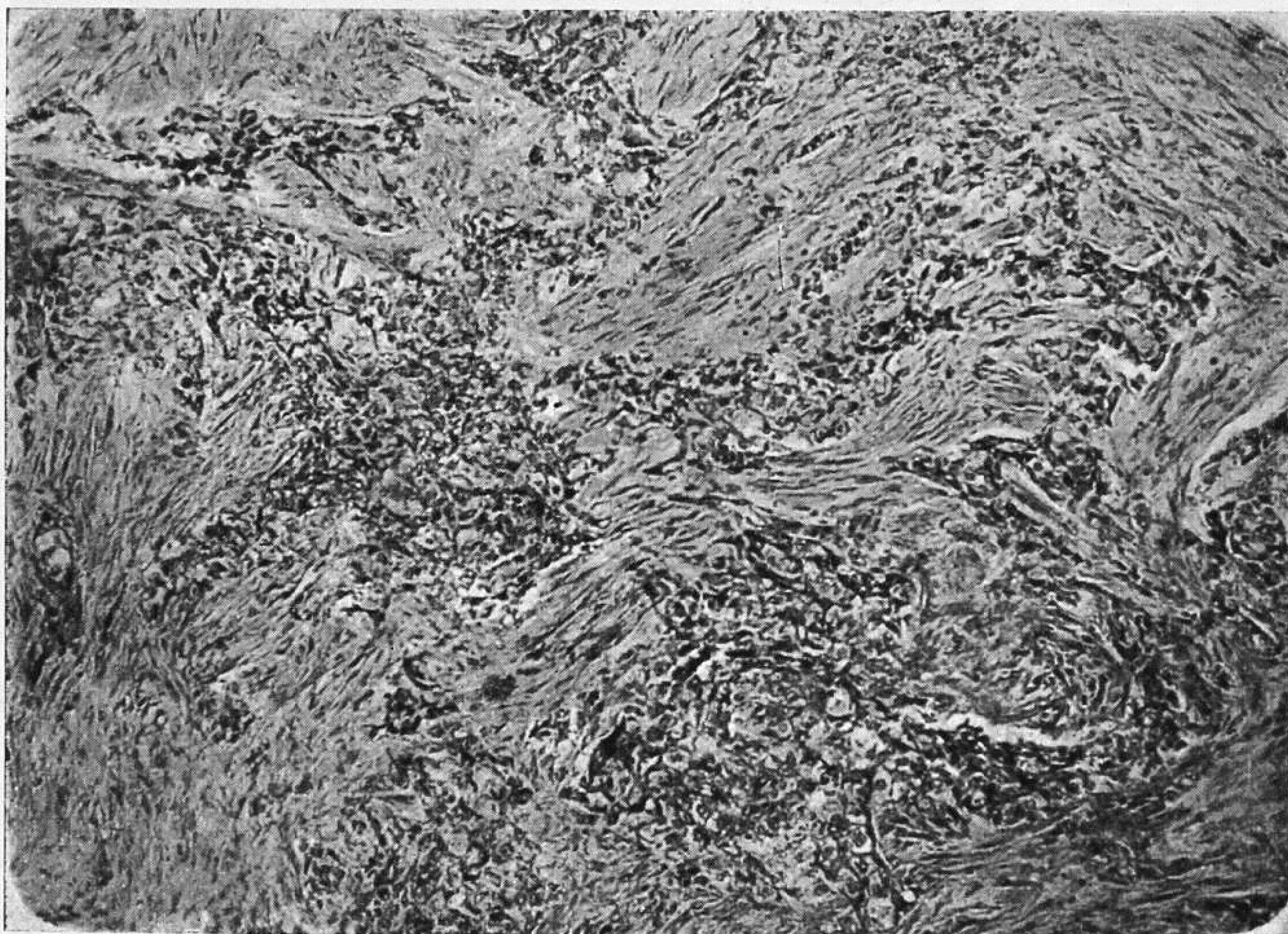


Figura N. 9. — Microfotografia a piccolo ingrandimento (Ob. 4, oc. 3, Koriska)

gressivo della porzione liquida costituita dal materiale purulento cavitario, facevano ritenere probativa la diagnosi di ascesso polmonare cronico.

Il dubbio però che poteva sorgere nella precisazione diagnostica era poggiato non solo sull'età della paziente (55 anni), ma sul rapido sfacelo del tessuto polmonare, e quindi sul graduale amplificarsi della cavità polmonare, malgrado le svariate e insistenti

cure fatte fare alla paziente nel corso di vari mesi. Queste infatti, costituite dall'impiego del neosalvarsan, dell'emetina, di balsamici, dell'autovaccinoterapia, di cure fisiche (onde corte) non diedero alcun vantaggio.

La paziente si sottopose quindi all'intervento chirurgico, eseguito dal prof. Egidi il 15 settembre 1936:

Anestesia generale eterea. Resezione della seconda e terza costola tra l'ascellare anteriore e la linea condro-sternale. Esclusione della pleura. Apertura della cavità da cui fuoriesce abbondante pus. Tessuti circostanti duri fibrosi. Drenaggio. Si escide un frammento della porzione costituente la parete della cavità.

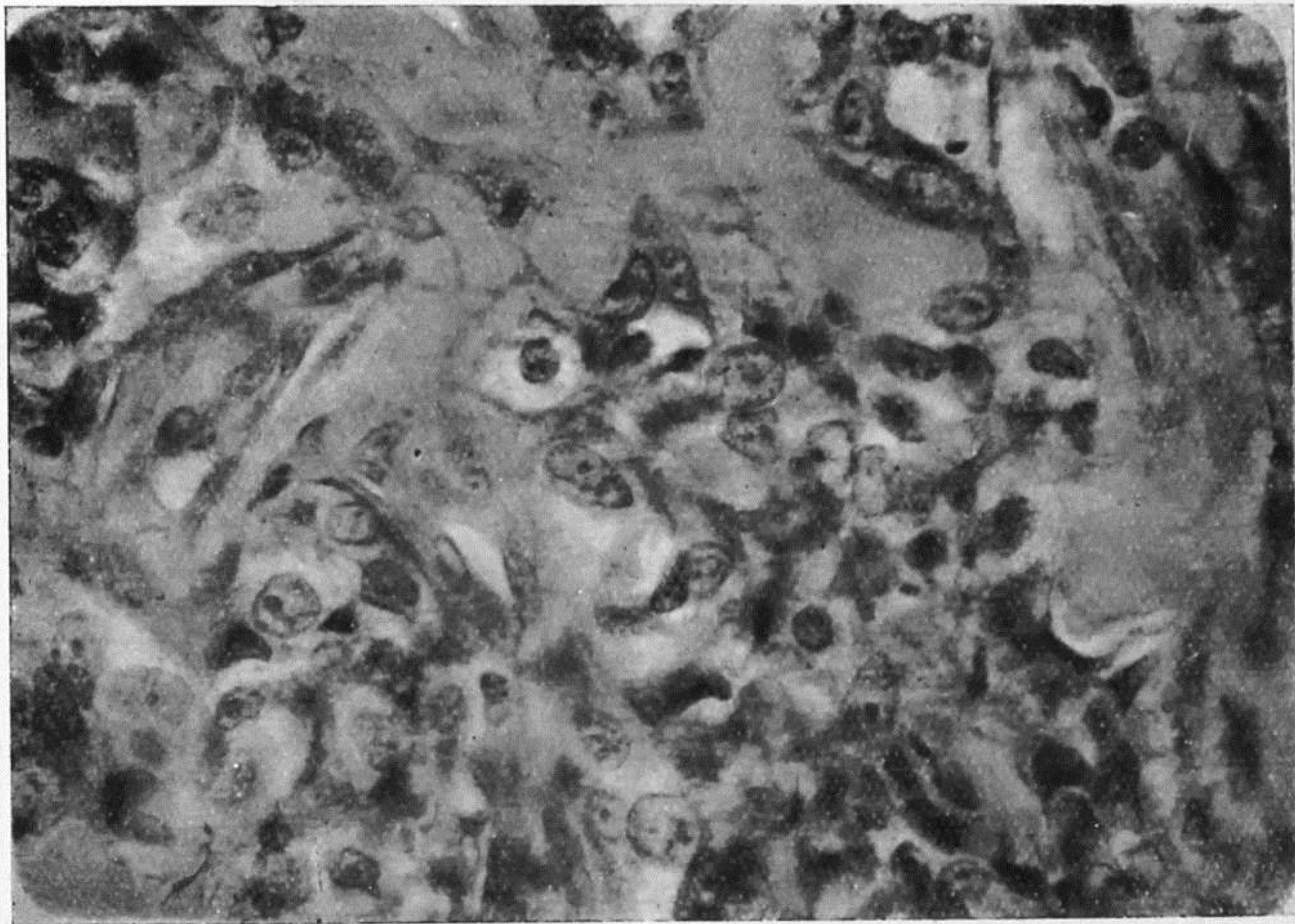


FIGURA N. 10. — Microfotografia a forte ingrandimento per il dettaglio. (Ob. 7, oc. 3, Koriska).

Il preparato esaminato istologicamente diede il seguente reperto:

« Nel preparato, colorato con ematossilina-eosina, e sottoposto ad esame si rileva una struttura neoplastica in forma di tralci irregolari, ramificati, sottili, costituiti da cellule epiteliali piatte nello spessore di un tessuto connettivale fibroso come da induramento polmonare. Si deduce che trattasi di epitelioma a cellule piatte di aspetto scirroso ». (Vedi microfotografia N. 9 a piccolo ingrandimento e N. 10 a forte ingrandimento).

La paziente decedette qualche giorno dopo l'intervento chirurgico.

Questi due casi, mi son sembrati degni di interesse per la difficoltà della differenziazione diagnostica che qualche volta sorge fra neoplasma e ascesso cronico del polmone.

Di fronte ad un'immagine radiografica rilevante una cavità idroaerea polmonare, anche se accompagnata dalle caratteristiche cliniche dell'ascesso semplice o gangrenoso del polmone, è necessaria la prudenza diagnostica che qualche volta non è superabile facilmente.

Ho già detto che oggi vanno proponendosi dei metodi speciali di ricerca per superare le difficoltà diagnostiche del riconoscimento *precoce* di un neoplasma polmonare; e a tal proposito ho già accennato al metodo tomografico introdotto in questo campo da Chaoul e Greineder. Naturalmente quando è

possibile è necessario ricorrere alla biopsia di un ganglio linfatico (specie se è ingrossato) ascellare o sopraclaveare, o alla broncoscopia, che spesso permette di far rilevare precocemente il neoplasma. Anche la broncografia è consigliata per superare le difficoltà diagnostiche, e da alcuni AA. persino il pneumotorace è stato applicato con qualche utilità. La puntura del polmone, con tre-quarti secondo Kirschner, da qualche A. consigliata, è rischiosa e assai poco sicura e pratica.

A me preme ricordare che, quando sorge tale quesito diagnostico, è sempre utile, oltre l'esame comune dell'espettorato, procedere, ripetutamente (riuscendo spesso negativo), con la scelta adatta di qualche espettorato denso, contenente presumibilmente minuti frustoli di tessuto polmonare, all'inclusione di esso e quindi al relativo esame istologico

Recentemente l'utilità della inclusione di espettorato per la diagnosi istologica è stata messa in valore da D. Bracheto Brian (La Prensa Méd. Argentina, n. 29, 1937).

Con tale metodo può, sopratutto se fatto con relativa frequenza, aversi la possibilità di risolvere e di superare la difficoltà diagnostica.

Aggiungerò che Lenhartz ritiene come affatto caratteristica dei tumori polmonari anche la presenza nell'espettorato di piccole sfere contenenti granuli di grasso.

*
* *

Ora dirò che, per quanto l'indagine clinica sia indispensabile ed utile, pur tuttavia nel capitolo della diagnosi dell'ascesso polmonare l'esame radiologico, eseguito nelle varie proiezioni, costituisce il metodo di esame più indispensabile per l'accertamento clinico e sopratutto per lo studio dell'esattezza topografica, della grandezza, della forma, dell'aspetto, e per lo studio della ulteriore evoluzione dell'ascesso del polmone.

A tal proposito però occorre accennare ad alcuni rilievi clinico-radiologici fondati sulla mia personale esperienza:

1) Nel periodo acuto di una pneumopatia di recente data, decorrente con sintomi non riferibili a malattia comune (pneumonite, pleurite, ecc.), il fatto di non trovare radiologicamente, in seno ad una più o meno grossa ombra polmonare omogenea, una zona di chiarità, non deve far escludere la possibilità che tale ombra radiografica sia l'espresione di un processo infiltrativo del polmone di tipo che chiamerei preascessuale, nel senso che la colliquazione non è ancora iniziata o sta per iniziarsi.

2) Viceversa nei casi di pneumopatie di antica data, decorrenti con tutti i segni clinici dell'ascesso del polmone (reperto semeiotico, espettorazione abbondantissima purulenta, leucocitosi, emottisi ripetute, febbre a tipo intermittente, dimagramento, spesso dolore localizzato, ippocratismo delle dita, ecc.) quando l'immagine radiografica mostra un'ombra più o meno vasta, a carattere uniforme, ma senza zone di colliquazione o meglio senza immagini cavitarie idroaeree, specie quando i controlli radiografici vengano fatti ripetutamente e a distanza di tempo l'uno dall'altro, sempre con le medesime risultanze radiografiche, allora è necessaria la dovuta prudenza nell'affermare l'eventuale diagnosi di ascesso cronico. Questo, oltrepassato il

periodo acuto preascessuale, per quanto possa essere circondato da tessuto polmonare ispessito ed infiltrato, offre sempre o quasi sempre la caratteristica immagine iconografica di una cavità con livello idro-aereo.

3) Non sempre, come si è detto, è possibile riuscire a differenziare il carcinoma primitivo del polmone dall'ascesso cronico.

Il cancro cavitario del polmone offre difficoltà diagnostiche con ogni tipo di pneumopatia escavativa (tubercolosi ulcerosa, caverne bronchiectasiche, empiema saccato, ecc.), ma in particolar modo, come abbiamo detto, con l'ascesso cronico del polmone. La sintomatologia di quest'ultima malattia può confondersi nettamente sia dal punto di vista clinico che radiografico con quella del cancro colliquante, cavernigeno del polmone. È vero che i tumori primitivi polmonari in genere e nelle loro molteplici varietà cliniche sono più frequenti di quanto un tempo non si credesse; ma di essi la forma suppurata, cavitaria del cancro polmonare non è certo la più comune.

Però in tali casi la diagnosi differenziale, quando non soccorrano altri mezzi di ricerca e di indagine, non è come ho detto facile e sicura. A tal proposito dirò che Kindberg sostiene che le suppurazioni polmonari, oltre il 40° giorno di malattia, debbono far sempre sospettare un neoplasma.

Senza entrare in disquisizioni dottrinali dirò che il tipo istologico più comune del tumore polmonare circoscritto e con colliquazione centrale necrotica è l'epitelioma malpighiano.

È noto che la formazione della escavazione cancerosa è dovuta a processi di necrosi e di disfacimento della parte centrale del tessuto neoplastico secondari ad alterazioni vascolari e precisamente a processi di vascolariti obliteranti blastomatose. Il riconoscimento clinico-radiografico di tale tipo di tumore escavato del polmone e comunicante con l'esterno attraverso l'albero bronchiale, è impresa non sempre facile. Intorno a questo argomento di importanza tanto delicata, scarse sono sino ad oggi le citazioni bibliografiche.

In Francia alcuni AA. si sono occupati della questione sotto varii punti di vista (Fiessinger; Burlats; Bezançon, Azoulay e Duruy; Roubier; Sergent, Turiaf e Pauchard, ecc.). In Italia Porta (1931) e Terzani (1936) hanno portato utili contributi a tale problema. Recentemente Gallone (1937) ha riferito un caso di cancro cavitario del polmone la cui sintomatologia simulò un ascesso polmonare. Anche Livraga (1937) ha trattato ampiamente l'argomento dei tumori maligni polmonari, soffermandosi a parlare degli scambi diagnostici fra ascesso genuino del polmone e cancro colliquante.

Ho voluto sulla scorta dei miei due casi personali soffermarmi particolarmente sopra questo lato del problema, per richiamare l'attenzione sulla possibilità dell'errore diagnostico e sulla difficoltà della sicura e precisa differenziazione clinica fra neoplasma cavitario ed ascesso del polmone.

RIASSUNTO.

L'A. tratta alcuni particolari aspetti clinico-radiologici dell'ascesso del polmone, soffermandosi specie a parlare delle difficoltà dello scambio diagnostico di tale malattia col cancro primitivo cavitario polmonare. A tal proposito espone due casi capitati alla sua osservazione traendone utili deduzioni clinico-diagnostiche.

BIBLIOGRAFIA
riguardante il cancro cavitario del polmone.

1. Bezançon, Azoulay, Durny. Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 30 dicembre 1929.
2. Burlats. Thèse de Paris, 1928.
3. Gallone. *Cancro cavitario del polmone con sintomatologia ascessuale.* Comunicaz. Soc. Lombarda di Med., Milano, sed. 9 aprile 1937.
4. Olmer e Brahic. Gaz. méd. de France, 15 gennaio 1930.
5. Livraga. *Tumori maligni primitivi.* Arch. Ital. di Chirurgia, vol. 47, 1937.
6. Porta. Radiol. Med., gennaio 1931.
7. Roubier. Journ. de Med. de Lyon, 5 ottobre 1929.
8. Terzani. *Del cosidetto « cancro cavitario » del polmone.* Giorn. di Clin. Medica, 20 marzo 1930.
9. Sergent, Konrilsky, Turiaf e Pauchard. *Les cancers primitifs suppurés du poumon.* Presse Méd., n. 92, 14 novembre 1936.

II.

Istituto di Fisiologia della R. Università di Genova.

Depressione endopleurica e frenicectomia.

Ricerche sperimentali.

Dott. Edilio Luigi Custo (1)

Quando si mette la cavità pleurica di un soggetto sano in comunicazione con un manometro, si nota che all'interno di questa cavità esiste una pressione inferiore alla pressione atmosferica, la cosidetta *depressione pleurica*. L'esistenza di questa pressione è stata segnalata un secolo fa da Ianes Carson, quindi dal Donders e più recentemente dal D'Arsonval. Essa non è molto considerevole e si equilibria allo stato di riposo del torace con qualche mm. di mercurio o con qualche cm. di acqua.

Nell'uomo si riesce facilmente a misurare la pressione endopleurica, a ciò serve l'apparecchio di Kuss per pneumotorace artificiale che è munito di un ricevitore graduato a pressione variabile e di un manometro molto sensibile, che permettono di misurare nello stesso tempo la pressione intrapleurica minima e le variazioni che essa subisce nei movimenti del torace.

Nel soggetto adulto sano la pressione intrapleurica minima è inferiore alla pressione atmosferica di 8-10 cm. di acqua.

Durante i movimenti respiratori, la pressione all'interno e allo esterno della cavità toracica non si equilibra con la stessa rapidità con la quale muta l'ampiezza del torace; se quindi il torace viene ad un tratto dilatato al massimo, pur essendo le vie aeree aperte, si ha prima una rarefazione dell'aria contenuta nel polmone, onde sul foglietto pleurico viscerale non gravita più

(1) Il presente lavoro venne eseguito nel 1934 sotto la direzione del compianto prof. G. Viale. Cause di forza maggiore (obblighi militari, ecc.) hanno fatto tardare fino ad oggi la pubblicazione.

la pressione atmosferica diminuita della trazione elastica del tessuto polmonare, ma soltanto la pressione minore dell'aria polmonare rarefatta diminuita al solito della trazione elastica; e ciò avviene con maggior intensità se la dilatazione del polmone si crea a vie aeree chiuse. In quest'ultimo caso, la forza necessaria a compiere la dilatazione viene adoprata totalmente per provocare una differenza di pressione fra l'interno e l'esterno, differenza che può raggiungere perfino i 100 mm. di Hg e che si somma con la differenza già esistente fra la pressione atmosferica e la pressione pleurica.

Se poi il torace viene bruscamente ristretto l'aria contenuta nei polmoni non può sfuggire di un colpo attraverso alle vie aeree e viene per un poco compressa; questa compressione, non solo non può fare equilibrio alla tensione del tessuto polmonare, ma la sorpassa di molto, e allora la pressione endopleurica non è più inferiore ma superiore, qualche volta anche notevolmente, alla pressione atmosferica.

La pressione endopleurica nell'ispirazione forzata discende fino a 18-20 cm. di acqua; nell'ispirazione tranquilla essa non oltrepassa di molto lo zero (Zuntz).

In pratica si suol fare astrazione dalla pressione atmosferica in quanto essa si esercita ugualmente su tutta la superficie terrestre, onde si prende per punto di partenza appunto la pressione di una atmosfera considerandola uguale a zero e si contano gli aumenti di pressione segnandoli con numeri positivi, le diminuzioni segnandole con numeri negativi. In questo senso è giusto parlare di pressione negativa nel cavo pleurico poichè in modo assoluto una tale espressione è un non senso; ed infatti i fisici non conoscono pressioni negative, perchè le loro misure partono dallo zero assoluto e hanno valore positivo tanto quando si riferiscono a valori inferiori ad un'atmosfera, quanto quando sono superiori ad essa (Zuntz).

Il fatto dell'esistenza di una pressione negativa nella pleura è importante per due ragioni: in primo luogo, tutte le volte che la cavità pleurica si apre sia verso l'esterno che verso l'interno nel lume bronchiale, per lesioni traumatiche e infiammatorie, l'aria vi si riversa ed i polmoni si retraggono: si ha quello che suol chiamarsi pneumotorace; in secondo luogo i rapporti di pressione, cui si è accennato non riguardano solo la cavità pleurica ma anche tutti gli organi, che, oltre il polmone sono contenuti nel cavo toracico, e specialmente il cuore ed i grossi vasi. Anche questi organi sono soggetti ad una pressione inferiore a quella atmosferica che subisce oscillazioni durante la respirazione. Queste oscillazioni si rendono visibili nella curva della pressione sanguigna e si chiamano oscillazioni respiratorie.

La depressione pleurica va considerata sotto il duplice aspetto: statico e dinamico, cioè nel riposo e nel moto respiratorio. La depressione statica è in rapporto allo spostamento della posizione ideale e alla tendenza al ritorno ad essa della parete e del polmone: per cui tanto più valida è la resistenza alla trazione parietale da parte del polmone tanto maggiore sarà la depressione e viceversa. La depressione dinamica è legata alla differenza di spostamento inspiratorio ed espiratorio tra polmone e parete.

Il Morelli ha messo in evidenza l'esistenza della depressione con un apparecchio, il cosidetto « polmone artificiale » mercè il quale l'Autore ha

dimostrato che l'esistenza della depressione endopleurica è determinata dalla forza di elasticità. Di dispositivi didattici per la dimostrazione della pressione endopleurica abbiamo vari modelli (ad es. Viale) ma non è qui il caso di dilungarsi.

*
* *

Alla conclusione che la pressione endopleurica dipende dall'elasticità di retrazione del polmone era già giunto il Paul Bert il quale diceva che la pressione intrapleurica è dovuta a molti fattori: secondo lui però la causa principale è prima di tutto la trazione esercitata sulla pleura viscerale dal polmone che tende a distendersi in modo che la depressione misura assai esattamente l'elasticità polmonare. Infatti allo stato patologico l'elasticità polmonare si trova grandemente alterata per determinate lesioni polmonari. Nell'enfisema polmonare, malattia nella quale l'elasticità polmonare scompare per la distruzione del tessuto elastico, la pressione intratoracica diviene positiva.

Il Parodi riprende lo studio sulla genesi della depressione endopleurica portandovi un contributo del tutto personale. Egli però nota che nella cavità pleurica, la pressione cambia valore secondo la posizione del soggetto: essa è tanto più elevata quanto, laddove la si misura, l'asse di gravità del polmone si trova più in alto.

Camis e Lorenzani hanno compiuto numerose esperienze allo scopo di vedere se la depressione pleurica muta quando varia la pressione atmosferica. Poichè la tensione elastica del polmone può ritenersi in queste condizioni immutata è ovvio che la pressione endopleurica dovrebbe rimanere immutata se noi interpretiamo la pressione endopleurica solo come una espressione della tensione elastica polmonare. Ciò evidentemente non è perchè gli Autori condotte esperienze su 10 conigli e 3 cani sono venuti alla conclusione che gli animali portati in alta montagna presentano una diminuzione della depressione endopleurica, variazione che è però temporanea. I predetti autori hanno constatato il fenomeno senza però interpretarlo.

Il Viale avrebbe spiegato il fenomeno ammettendo che i gas addominali spingendo in alto il diaframma verrebbero a diminuire la pressione endopleurica. Il Viale infatti, in una nota sulla depressione barometrica e sulla depressione endopleurica, ha potuto constatare come la diminuzione della pressione di Donders, che si verifica nell'aria rarefatta, dipende dallo spostamento in alto del diaframma sotto l'impulso dei gas addominali che si dilatano. Ed è appunto per il fatto di trovare un'analogia tra il comportamento della capacità vitale e quello della pressione endopleurica che ha pensato che a base tanto delle esperienze del Camis e Lorenzani, quanto delle sue stesse il meccanismo sopradetto.

Agazzotti e Lenzi hanno compiuto delle esperienze per vedere le modificazioni della pressione endopleurica in animali trovantisi in ambiente di aria compressa. Tali Autori prima di riferire i risultati sperimentali premettono che nel coniglio in ambiente normale hanno trovato una maggior negatività nel cavo pleurico di destra che non in quello di sinistra. La diffe-

renza secondo loro, dipende da una diversa ampiezza delle due cavità pleuriche e da una diversa massa del tessuto polmonare. I ricercatori hanno osservato, che, quando la pressione ambiente aumenta, si nota che la pressione endopleurica ispiratoria diminuisce progressivamente, raggiungendo il valore minimo negativo che può essere doppio e anche più del valore iniziale, all'acme della compressione. Il fenomeno si osserva meglio nell'animale addormentato, perchè il respiro si mantiene più regolare. Durante la decompressione e subito al suo inizio, la pressione ispiratoria torna ad aumentare e quando la pressione ambiente è tornata normale, la pressione endopleurica ispiratoria ha valori superiori a quelli che si avevano al punto di partenza.

Le variazioni della pressione espiratoria durante la compressione e decompressione non sono così regolari come quelle osservate nella pressione inspiratoria; nelle varie fasi dell'esperimento si possono avere talora aumenti, talora diminuzioni della pressione endopleurica.

Secondo gli autori citati le modificazioni della pressione endopleurica descritte dipendono dalle mutate condizioni meccaniche della respirazione dovute sia alle variazioni di tensione dei gas addominali, sia alle varazioni della profondità del respiro per contemporanee modificazioni del ritmo e della ventilazione polmonare.

*
* *

Nel neonato la pressione endopleurica non esiste.

La forma ed il volume dei polmoni fetali atelettasici corrispondono perfettamente alla forma e al volume della cassa toracica entro cui sono contenuti. Essi trovansi in perfetto equilibrio elastico perchè dopo l'apertura del cavo toracico non si retraggono e se si congiunge alla trachea un manometro a mercurio e ad acqua per misurare la pressione di Donders si trova che essa è uguale alla pressione atmosferica perchè la colonna manometrica non si solleva punto dopo l'apertura delle pareti toraciche.

Durante la vita extrauterina queste condizioni si modificano gradualmente. Siccome la cavità toracica cresce più sollecitamente dei polmoni avviene che questi si pongono in tensione elastica progressivamente crescente a misura che aumenta la differenza tra la capacità elastica della cassa e il volume dei polmoni.

È bene però ricordare che un semplice esperimento del Viale ci orienta diversamente e ci dimostra che la pressione endopleurica è in gran parte funzione della tonicità del diaframma. Infatti, egli, misurata e controllata la depressione pleurica in conigli, la vede scomparire dopo la recisione del nervo frenico.

Molti autori hanno già studiato le variazioni della pressione endopleurica in funzione degli atti respiratori. Come abbiamo già visto la depressione cresce nell'ispirazione per diminuire nell'espirazione.

Sisti e Cati in una serie di ricerche si sono proposti di vedere se i valori della pressione di Donders variano alle diverse altezze e nelle diverse frazioni dell'ambito toracico. Essi prendono come punto di partenza la considera-

zione del Monaldi che afferma esistere fisiologicamente differenze a diverse altezze e aggiunge che queste permarrebbero virtuali nel riposo respiratorio e anche in talune modalità di respiro (eupnea, respirazione profonda), mentre quando non si lasci tempo sufficiente allo svolgersi di queste due azioni o si modifichino profondamente i rapporti territoriali fra parete e polmone con cambiamenti di posizione, le differenze da virtuali possono divenire reali e si assiste allora ad un diverso comportamento nei vari distretti dell'ambito toracico.

Sisti e Cati partendo da questo presupposto, con ricerche eseguite su 14 cani, esaminando contemporaneamente la depressione pleurica a livello delle regioni apicali e delle regioni basali in varia modalità di respiro hanno ottenuto in via generale valori uguali in eupnea, nella respirazione profonda e rapida hanno ottenuto costantemente differenze fra le due parti.

Modificando la posizione dell'animale gli autori hanno ottenuto delle variazioni assolute e relative nel comportamento delle depressioni pleuriche; e nel passaggio dalla posizione orizzontale alla posizione eretta hanno riscontrato spesso delle vere e proprie inversioni ottenendo nelle regioni basali quell'andamento che era caratteristico delle regioni apicali. Sisti e Cati spiegano i risultati delle loro esperienze ritenendo che ciò avvenga per l'esistenza fisiologica di differenze tensive, virtuali nelle varie frazioni del cavo pleurico, differenze che possono divenire reali in particolari modalità di respiro e per mutate condizioni nei rapporti fra parete e polmone. Ma, esaminando i valori di Sisti e Cati non si rimane del tutto convinti. Infatti bisognerebbe ammettere una indipendenza assoluta fra parte apicale e parte basale nei vari momenti e nelle varie modalità della respirazione, ciò che nè anatomicamente nè fisiologicamente è provato, essendo la cavità pleurica unica.

Piuttosto io ho potuto osservare (come già altri autori: Viale, Agazzotti, ecc.) qualche differenza nei valori della pressione endopleurica di un lato e quella del lato opposto, forse per una maggiore tonicità del diaframma, dal lato dove la pressione endopleurica è minore. Bisogna ricordare infatti che il diaframma è un muscolo formato da due parti distinte che si fondono sulla linea mediana e ciascuna delle quali ha un'innervazione indipendente.

Scopo delle ricerche.

Partendo dagli esperimenti del Viale ho voluto approfondire il problema. A tale scopo non mi sono limitato ad osservare le oscillazioni della colonna manometrica, ma ho voluto registrarle. Il poterle registrare infatti era di grande utilità, perchè in un'unica tabella sarebbero state riunite le oscillazioni della pressione, e tale tabella avrebbe avuto il vantaggio su quelle ricavate dalla semplice osservazione di essere fedelissima e di rispecchiare in ogni minimo particolare le modificazioni delle escursioni della pressione. Mentre con la sola osservazione si ricavano i valori minimi e massimi della pressione endopleurica, colla registrazione riusciamo ad osservare anche se vi sono modificazioni durante il decorso. Ho voluto inoltre ricercare quali modificazioni si verificassero nei valori della depressione endopleurica in seguito al taglio del nervo frenico e se queste modificazioni fossero permanenti o temporanee.

Riprendendo gli esperimenti del Viale, ho compiuto ricerche allo scopo di verificare l'esistenza o meno della pressione endopleurica nel cadavere.

TECNICA.

Per la registrazione della pressione endopleurica nel coniglio mi sono servito di un tamburo di Marej a tenuta perfetta di aria. Questo lo mettevo in comunicazione con una branca del manometro ad acqua, facendo attenzione di introdurre un po' di aria nel tamburo al fine di aumentarne l'elasticità e poter così registrare le minime oscillazioni.

Il tamburo di Marey in connessione con una penna scrivente lo avvicinavo ad un cilindro montato su un chimografo. All'altra branca del manometro innestavo un tubo di gomma che portava all'estremo un ago.

Infisso l'ago nella cavità pleurica del coniglio, l'aspirazione toracica faceva innalzare l'acqua in questa stessa branca con un conseguente abbassamento nella branca in connessione col tamburo, ottenendo così oscillazioni sincrone ai moti del respiro.

Per questi successivi innalzamenti ed abbassamenti dovuti alle oscillazioni della depressione, sul cilindro si veniva scrivendo una grafica che mi riproduceva esattamente le variazioni della depressione endopleurica. Tale metodo però mi dava solo i valori relativi, cioè le escursioni della pressione ma non i valori assoluti.

Sono ricorso allora alla registrazione fotografica, metodo che mi dette chiaramente anche i valori assoluti.

A un cilindro da chimografo avvolgevo una pellicola di formato 6/45. Il cilindro e la pellicola fotografica li riponevo in una scatola che non lasciava passare minimamente la luce. In tal modo ottenevo la camera oscura. La scatola di rivestimento al cilindro portava sulla sua superficie anteriore una fessura apribile o chiudibile a volontà mediante un coperchietto scorrente in apposite guide applicate alla superficie esterna della scatola stessa.

Tale fessura funzionava da diaframma.

Montato il cilindro nel modo che ho descritto, col coperchio della fessura chiuso, su un chimografo, avvicinavo al cilindro il manometro, avendo cura di mettere una delle branche perfettamente antistante alla fessura della camera del cilindro. Il manometro era 4-5 cm. di distanza dal cilindro. Per ottenere la sorgente luminosa sufficiente e tale da impressionare la pellicola adoperavo una grossa lampada da 200 Watt messa ad una distanza di circa un metro dall'apparecchio che ho descritto. Ad una branca del manometro innestavo un tubo di gomma portante all'altra estremità l'ago. Non appena introducevo l'ago nella cavità pleurica mettevo in moto il cilindro, nello stesso tempo che, aprendo il diaframma, la pellicola poteva essere impressionata. In tal modo sviluppando e stampando la pellicola ho ottenuto dei tracciati che chiaramente mostrano il valore assoluto della depressione endopleurica. Faccio notare che nel manometro occorreva mettere una sostanza non trasparente per cui sono ricorso senz'altro all'inchiostro molto fluido e un po' diluito.

Prima di esaminare le grafiche e il fotogramma ottenuti con i due metodi che ho descritto presento alcuni dati e valori della depressione endopleurica nel coniglio.

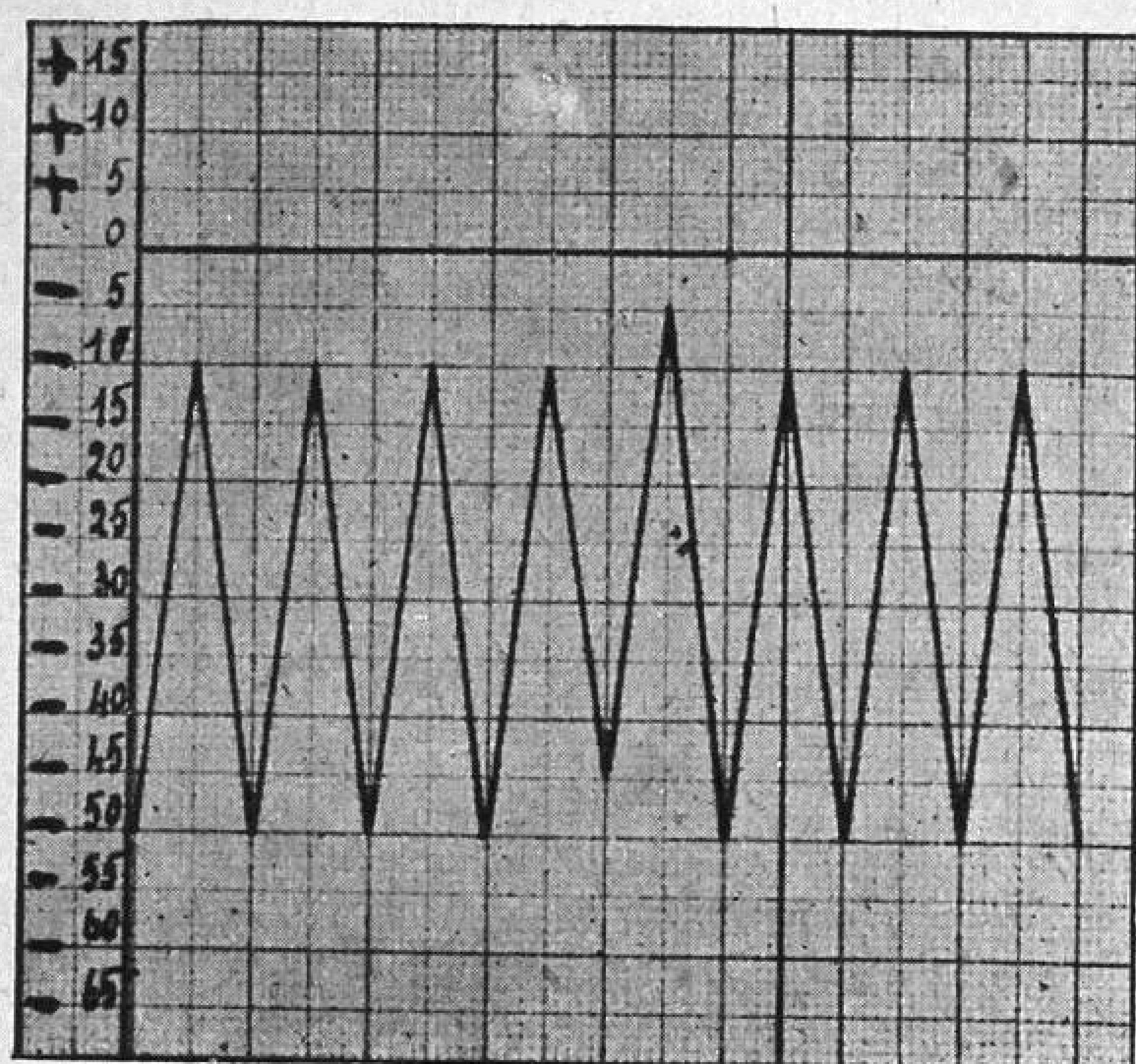
Mentre lo studio delle grafiche ottenute col manometro ad acqua e la

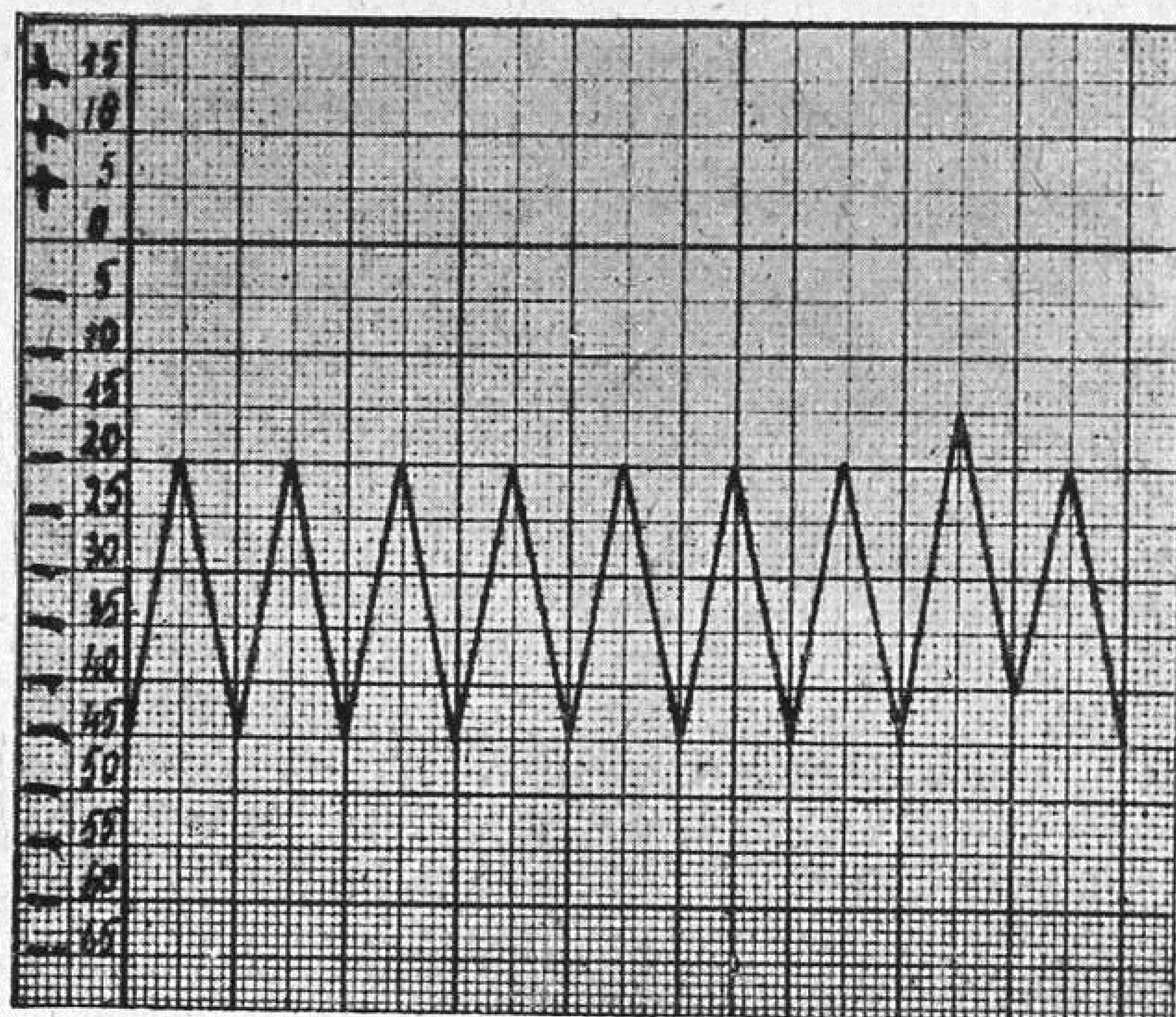
registrazione pneumatica della pressione non ci hanno offerto nessun elemento nuovo, invece l'analisi dei fotogrammi ci ha dato modo di confermare fatti noti ed intravederne dei nuovi.

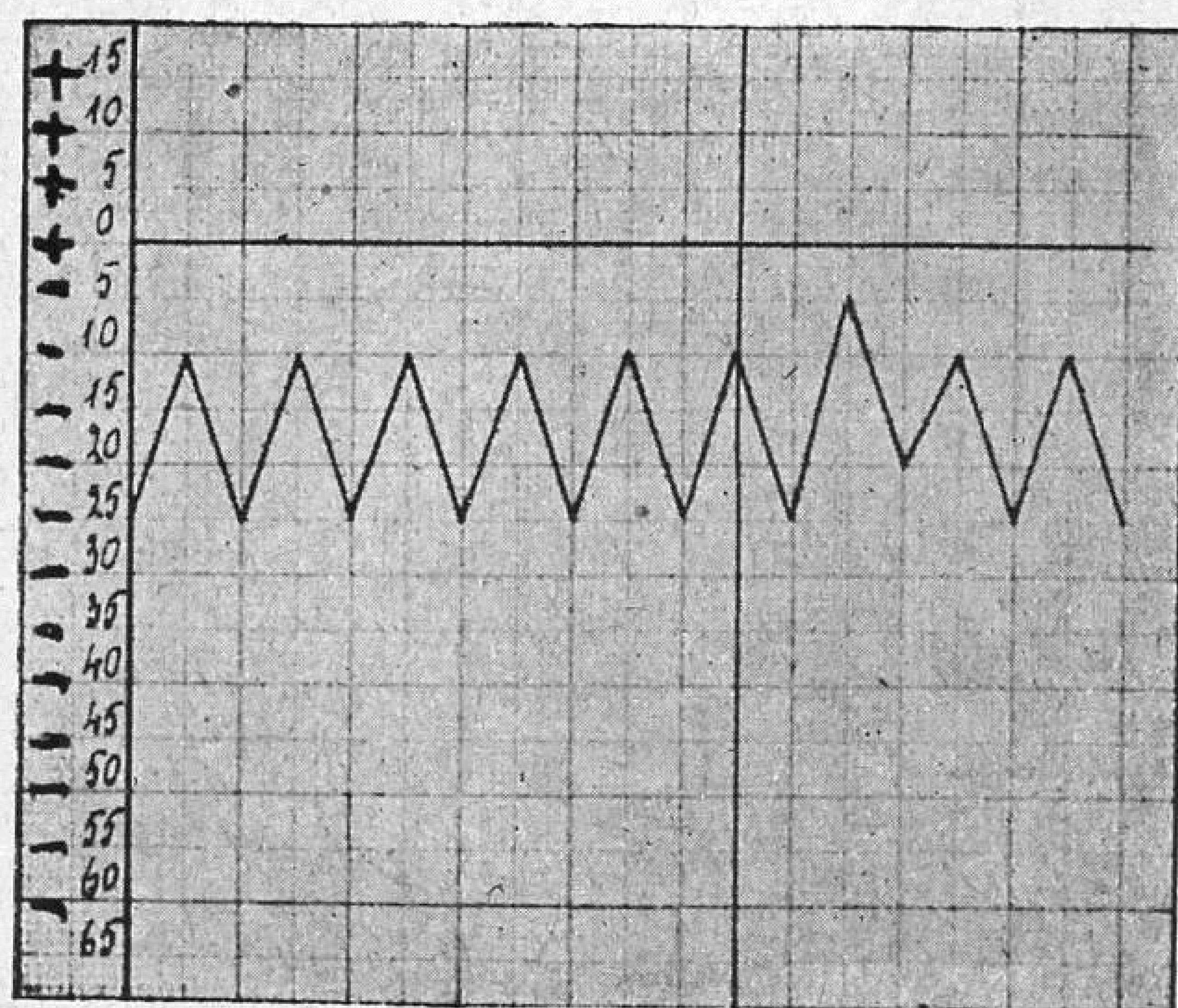
In questi fotogrammi ci è dato di osservare:

1) Le oscillazioni di 1° ordine (respiratorie).

2) Le oscillazioni che il Viale ha chiamato di 2° ordine e che sono interpretate come dovute ad oscillazioni lente del tono dei muscoli respiratori. Egli le ha osservate registrando direttamente le escursioni del torace; nel mio caso si riscontrano indirettamente nella pressione endopleurica: ad elevazione del tono corrispondono valori più alti della pressione.







Valori e oscillazioni pressione endopleurica nel coniglio normale.

3) Onde che si possono chiamare di 3° ordine e sono intercalate nel decorso di una oscillazione di pressione e, che come vedremo, dal momento che scompaiono dopo il taglio del frenico, si possono chiamare freniche o diaframmatiche.

Questa specie di oscillazioni sono dovute ad irregolarità della contrazione diaframmatica. Si direbbe che il diaframma nella sua contrazione non segua una linea regolare, ma una linea saccadée, dentellata. Certo che tali dentellature, nella loro interpretazione necessitano di nuove ricerche.

Con i metodi descritti mi sono proposto i seguenti problemi:

1) *Ricerca della pressione endopleurica del cadavere.*

Luciani, Zuntz, Iohansson e molti altri autori ammettono che nel cadavere esista una pressione endopleurica. In condizioni statiche quali si verificano nel cadavere, purchè le vie aeree restino aperte, le condizioni cui è soggetta la pleura sono le seguenti: la pressione nell'interno degli alveoli polmonari è in perfetto equilibrio con la pressione atmosferica. Il polmone esercita la sua trazione elastica sul foglietto pleurico viscerale che lo circonda: dunque sulla faccia cavitaria di detto foglietto si esercita una pressione uguale a quella atmosferica diminuita della tensione elastica del tessuto polmonare. Il foglietto parietale della pleura è saldamente connesso con la parete toracica sulla quale si esercita al solito la pressione atmosferica; quindi è soggetto a questa pressione aumentata dalla trazione che esercita su di essa il foglietto viscerale ed alla quale fa equilibrio la elasticità della parete toracica.

Nello spazio interposto fra i due foglietti esisterà dunque una pressione inferiore a quella atmosferica, cioè negativa. Questi fatti si possono dimostrare sperimentalmente, non appena si apre un poco la cavità pleurica nel cadavere; poichè allora la pressione sale nello spazio pleurico all'altezza di quella atmosferica ed i polmoni retraggono il foglietto viscerale verso l'interno per la loro elasticità.

Siccome il Viale non era riuscito a mettere in evidenza nel cadavere alcuna depressione endopleurica ed aveva emesso l'ipotesi che questa potesse comparire più tardi con la comparsa della rigidità cadaverica, io ho fatto esperimenti al riguardo ed ho potuto constatare, in una serie di 20 conigli, come la pressione endopleurica non esistente al momento della morte non ricompaia neanche con l'insorgere della rigidità cadaverica.

2) *La scomparsa della pressione endopleurica per la frenicectomia è permanente o temporanea?*

Sappiamo che la recisione del nervo frenico diminuisce e porta quasi allo zero la pressione endopleurica (Viale). Io ho condotto delle esperienze allo scopo di accertare se detta diminuzione è permanente o temporanea.

Prima di esporre i risultati ottenuti è opportuno premettere qualche dettaglio di tecnica.

Nel coniglio individuare a prima vista il nervo frenico è cosa abbastanza difficile, data la piccolezza del nervo e la facile confusione che si può fare con nervi di tutt'altra specie. D'altra parte il decorso del nervo frenico nel coniglio, specie se si adoperano conigli di vario peso e di varia età presenta qualche differenza sia per quel che riguarda il decorso vero e proprio sia per quel che riguarda le anastomosi. Appunto per questo, per avere la certezza che il nervo che recidevo fosse il frenico, prima di incominciare gli esperi-

menti ho ucciso diversi conigli e, messo allo scoperto il diaframma, ho seguito il frenico fino alla sua origine apparente.

Il nervo frenico nel coniglio, come del resto nell'uomo, ha decorso in parte extra in parte intratoracico. La parte di nervo che decorre al collo è situata molto profondamente; bisogna infatti arrivare fino al piano vertebrale per scorgerlo ai lati della trachea portarsi verso il torace. Generalmente come punto di repere mi avvalevo dei nervi emergenti in vicinanza del piano delle vertebre cervicali che vanno a costituire il plesso brachiale. In mezzo a questi filuzzi che hanno un decorso dalla parte mediale verso la laterale è facile scorgere un esile filuzzo nervoso che ha un decorso longitudinale, posto per così dire nell'angolo diedro formato dall'esofago e dal piano vertebrale, dall'alto verso il basso.

Bisogna ricordare che se si fa la recisione molto in alto occorre recidere almeno tre filuzzi che poi più in basso si raccolgono in un unico per formare il frenico. Molto spesso accade di vedere piccole anastomosi del nervo frenico con rami del plesso brachiale, cosa che si rende manifesta anche per il fatto che, non appena si recidono questi rami anastomotici, il coniglio si risente con un movimento brusco.

Il taglio cutaneo lo praticavo generalmente nella parte mediana del collo all'altezza della cartilagine tiroide prolungandolo in basso per circa 2-3 cm.

L'incidere la cute nella parte mediana mi è parso logico e più idoneo, sempre, ma, allorchè si dovesse praticare la frenicectomia bilaterale è necessario al fine di non portare troppi traumatismi al coniglio.

Esperienza N. 5

Coniglio E. peso 2,300 Kg. Frenicectomia a destra	
Prima intervento	Dopo intervento
- 60 - 35	- 30 - 0

Esperienza N. 6

Coniglio F. peso 1,150 Kg. Frenicectomia a sinistra	
Prima intervento	Dopo intervento
- 25 - 5	- 15 + 5

Esperienza N. 7

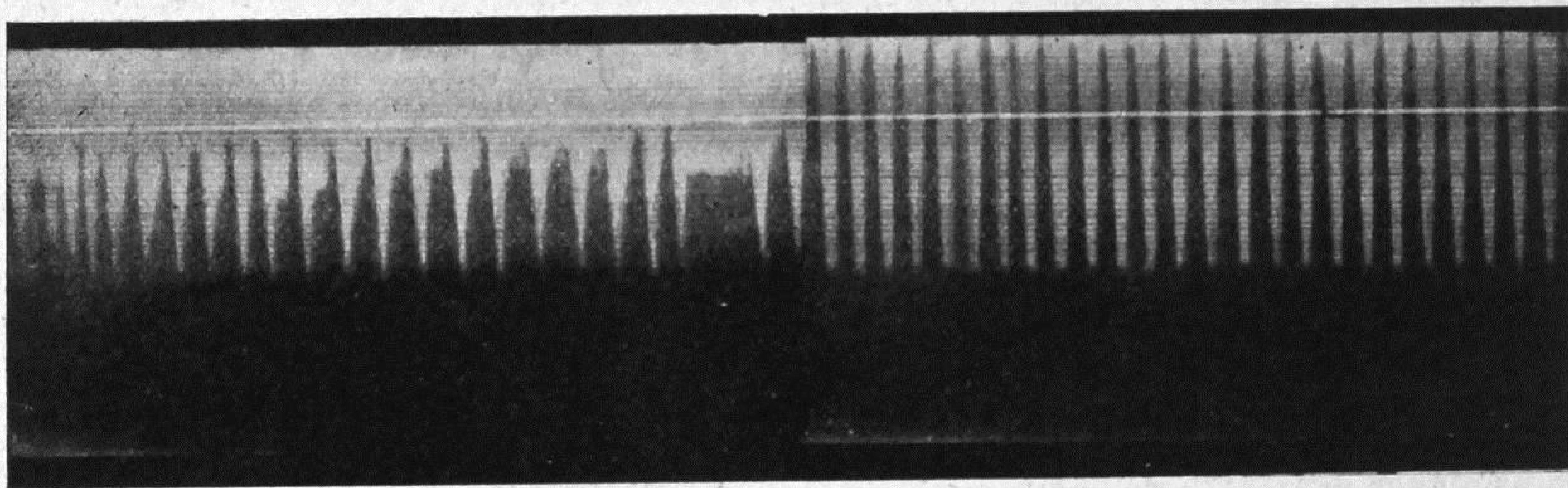
Coniglio G. peso Kg. 3,000 Frenicectomia bilaterale			
A destra		A sinistra	
Prima interv.	Dopo interv.	Prima interv.	Dopo interv.
- 40 - 20	- 15 + 10	- 35 - 5	- 10 - 0

Esperienza N. 8

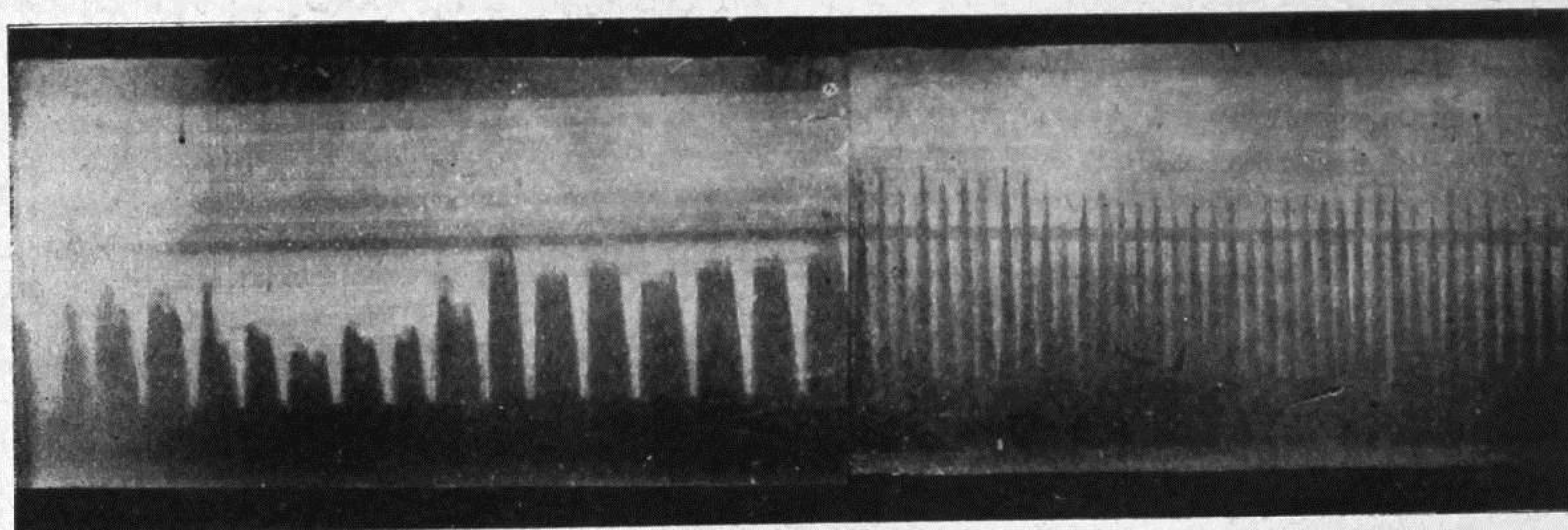
Coniglio H. peso Kg. 2,700
Frenicectomia bilaterale

A destra		A sinistra	
Prima interv.	Dopo interv.	Prima interv.	Dopo interv.
- 30 - 5	- 10 + 10	- 45 - 20	- 15 + 0

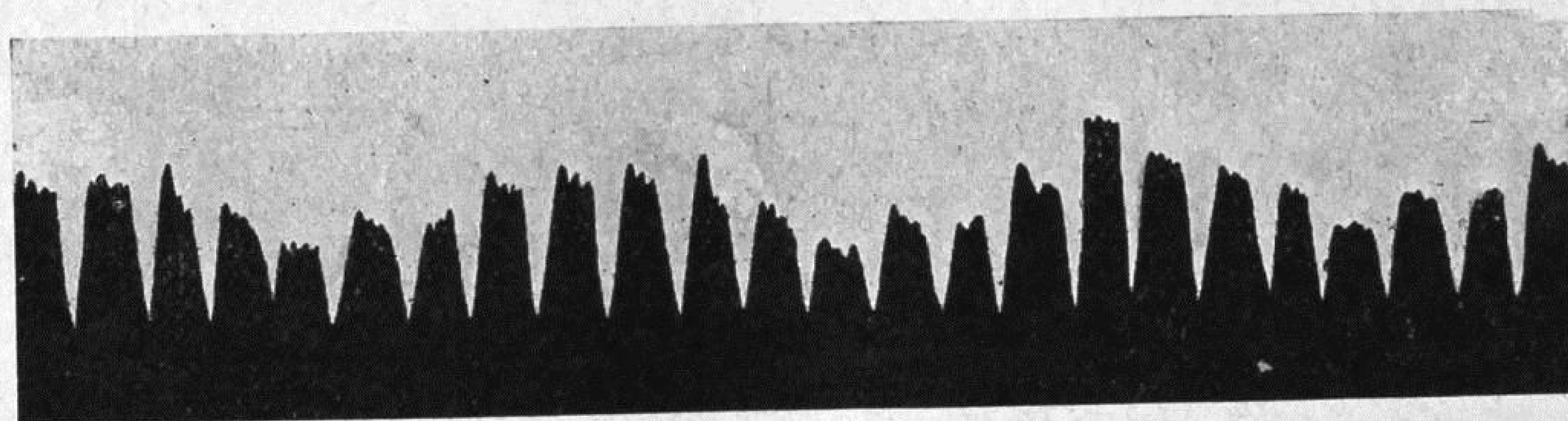
L'animale veniva operato in istato di veglia, sia perchè in tal modo ci si avvicinava il più possibile alle condizioni naturali, sia per il fatto che



Prima dell'intervento frenicectomia.

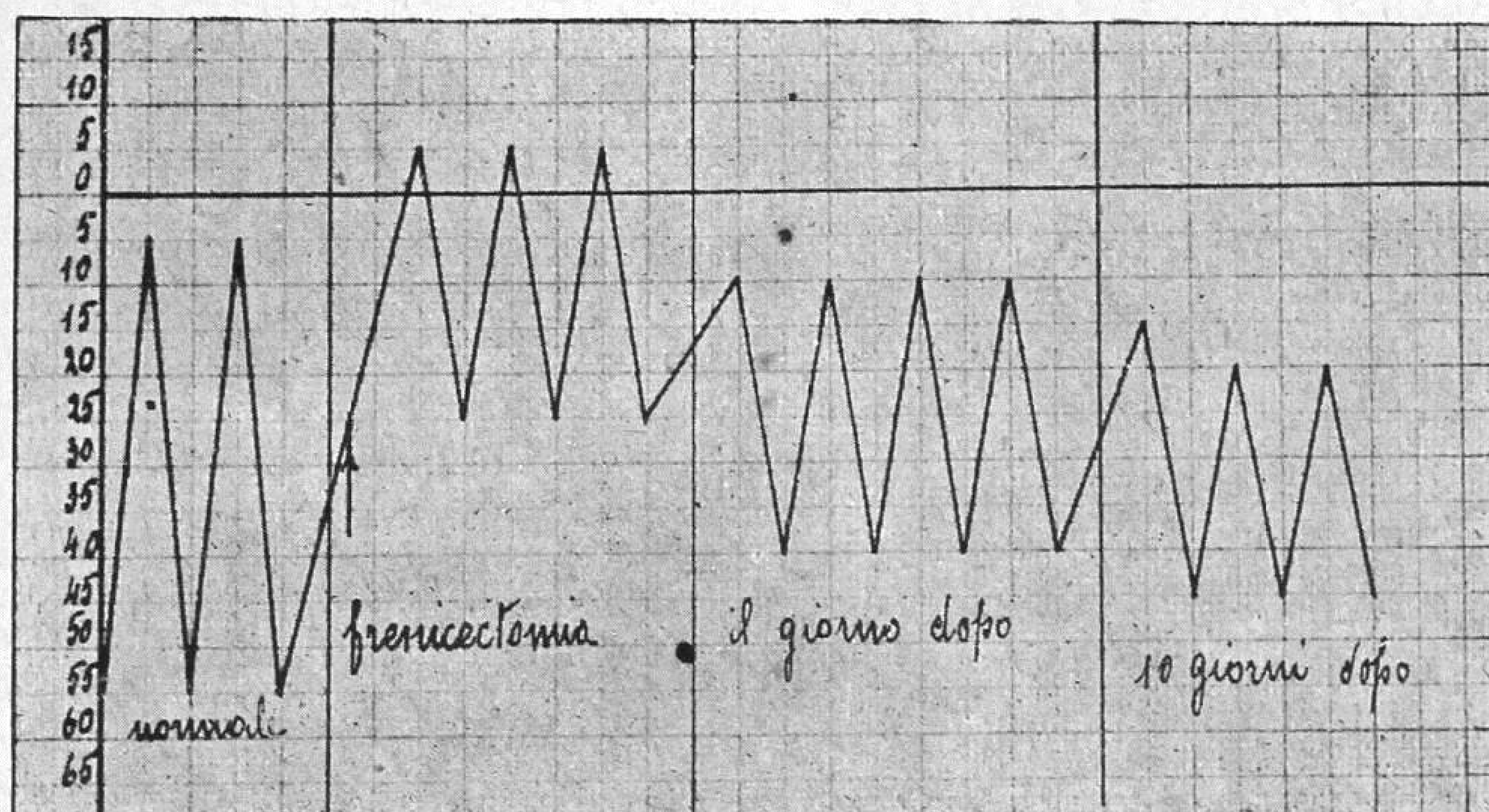


Prima dell'intervento frenicectomia.



Schema ricavato dal fotogramma nel quale sono evidenti i tre tipi di onda

S - 30 - 50
Normale
D - 20 -
Taglio frenico D.
D + 20 - 55
S - 15 - 60
24 ore dopo
S - 4 - 25
D 0 - 45



il coniglio sopporta bene questo intervento che non è dei più dolorosi. Un dettaglio di tecnica abbastanza importante e direi indispensabile per la buona riuscita dell'intervento è quello di non recidere mai con taglienti vene od arteriuzze di un certo calibro, le quali dando luogo ad emorragia anche piccola portano un tale disorientamento nel campo operatorio da compromettere seriamente l'identificazione del nervo frenico. Meglio in questo caso procedere per via ottusa.

Dalle su riferite esperienze e dall'esame dei protocolli, come da quello dei fotogrammi risulta chiaro che, confermando le ricerche del Viale, il taglio del nervo frenico porta una netta diminuzione nei valori della depressione endopleurica; nella maggior parte dei casi dà un valore nettamente negativo dopo la recisione e l'exeresi del frenico, si passa a un valore nettamente positivo.

Più interessante però, dato che per quel che riguarda la diminuzione della pressione endopleurica dopo l'exeresi del frenico non ho confermato che le esperienze del Viale, era il poter stabilire se questa diminuzione fosse permanente o temporanea.

Orbene in tutti i conigli frenectomizzati, il giorno dopo il taglio o al più tardi in II-III giornata ho visto comparire una depressione endopleurica con valori nettamente negativi più o meno vicini al punto di partenza, come risulta dalla grafica seguente.

Da ciò si può ammettere che la pressione endopleurica scomparsa per il taglio del frenico ben presto si ripristina: il fenomeno è quindi transitorio.

*
* *

È logico domandarsi quale può essere il meccanismo di compenso. Quantunque la risoluzione di questo problema possa essere materia per nuove esperienze, per ora dobbiamo ammettere che le possibilità possono essere diverse.

Anzitutto si può pensare ad un ripristino della tonicità del diaframma. Ciò si può escludere perchè, come dimostra anche l'indagine radiologica, il fenomeno di Kienbock permane per molto tempo. A proposito di questo fenomeno il Sergent in un articolo « Osservazioni Cliniche sul nervo frenico » ci dà modo di osservare come nei soggetti che hanno subito la frenicectomia da due anni circa si possa constatare che se l'elevazione dell'emidiaframma persisteva, l'immobilità ed il piccolo movimento a bilancia era scomparso, avendo i due emidiaframmi acquistato la loro sinergia funzionale. Il Sergent spiega questo ricupero di tonalità dicendo che esso non può derivare dal nervo frenico che è stato totalmente escisso e che perciò bisogna ammettere che si sia fatta una supplenza funzionale, probabilmente traverso i nervi intercostali che innervano le fibre periferiche del diaframma, o per mezzo del frenico del lato opposto.

Nel mio caso invece la comparsa della depressione endopleurica si ha 1-2 giorni dopo il taglio, non due anni dopo. Le ipotesi ammesse dal Sergent possono aver valore, ma dobbiamo considerarle in un tempo molto più recente di quello che l'autore denuncia.

Si potrebbe pensare ad uno spostamento del mediastino verso il lato opposto fatto che già dovrebbe avvenire passivamente come conseguenze del

disequilibrio tra lato operato dove la pressione è maggiore e il lato sano, nel senso che la pressione dal lato operato è sempre superiore a quella del lato sano e quindi tende a spostare il mediastino verso il lato opposto.

Che il mediastino infatti si sposti, oltre che da documentazioni radiologiche è avvalorato dal fatto che in seguito alla frenicoexeresi la pressione tende ad aumentare (cioè la depressione endopleurica diminuisce) da questo lato.

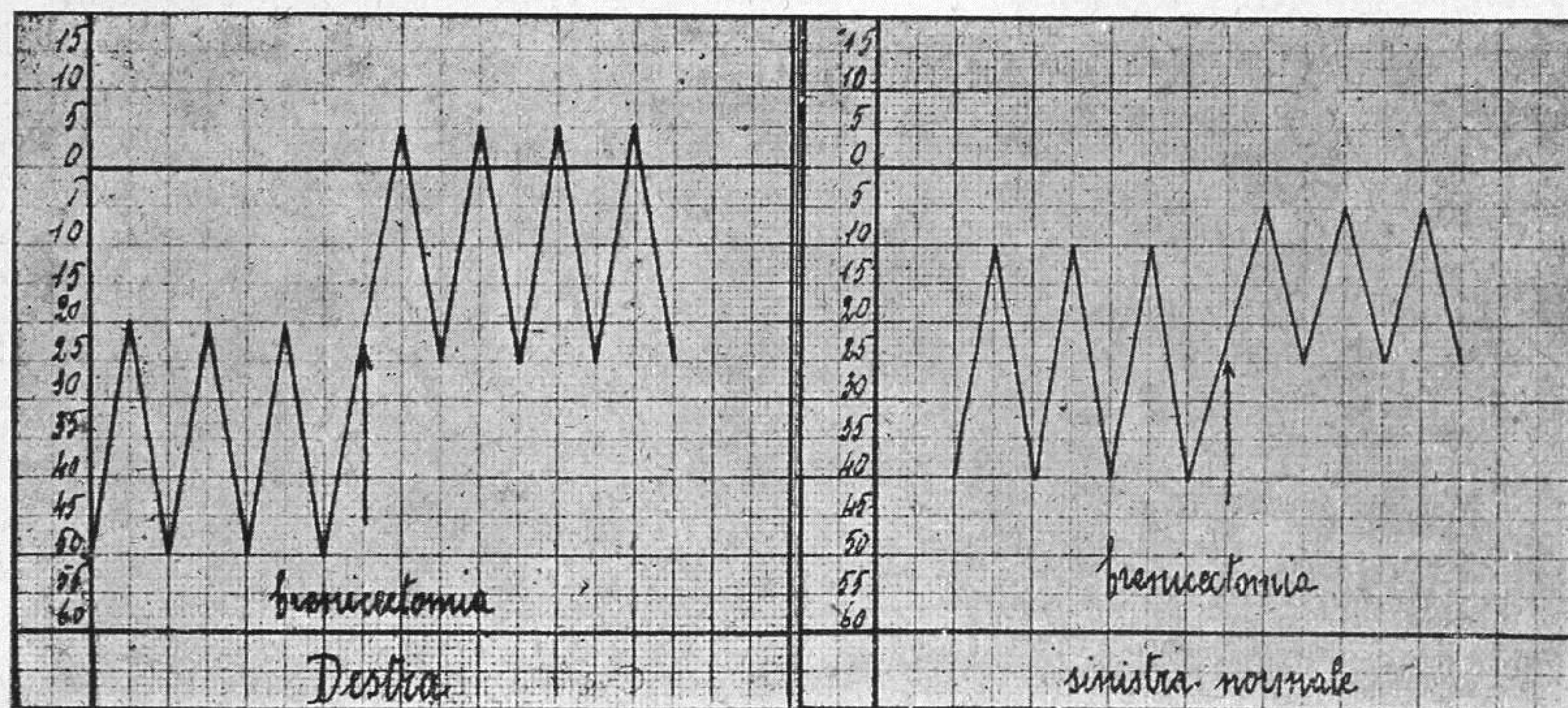
Bisognerebbe ammettere che nel corso delle ore, tale spostamento si accentuasse ancora, in modo da determinare un ripristino della depressione dal lato in cui la frenicectomia lo ha abolito. Ma non conosciamo alcun meccanismo fisiologico che ci autorizzi a tale ipotesi.

Per spiegare questo fenomeno non vi è che da pensare ad un compenso dovuto all'aumento del tono degli altri muscoli respiratori.

Ho anche voluto vedere se il Vago avesse importanza nello stabilire questo compenso. Ma in diversi conigli ai quali, praticata la frenicoexeresi, ho tagliato il vago, non ho notato nulla di notevole in confronto dei controlli. Nè il taglio del vago, nè l'eccitamento periferico del vago ha dimostrato avere importanza nella genesi di questo fenomeno come del resto non ha importanza nello stabilirsi della pressione endopleurica. Solo, si comprende, aumenta l'ampiezza delle variazioni di pressione, in quanto determina una profonda dispnea, con relative ripercussioni meccaniche.

3) *Come si comporta la pressione endopleurica nel lato non operato?*

Anche in questo caso ho eseguito numerose esperienze e soltanto di qualcuna riferisco il comportamento.



ESPERIENZA N. 2.

Coniglio Y peso gr. 1500 - Frenicectomia a sinistra			
A sinistra frenicectomia		A destra normale	
Prima interv.	Dopo interv.	Prima taglio a sinistra	Dopo il taglio
– 45 – 25	– 20 + 5	– 50 – 30	– 25 – 5

Comportamento della depressione pleurica nel lato non operato.

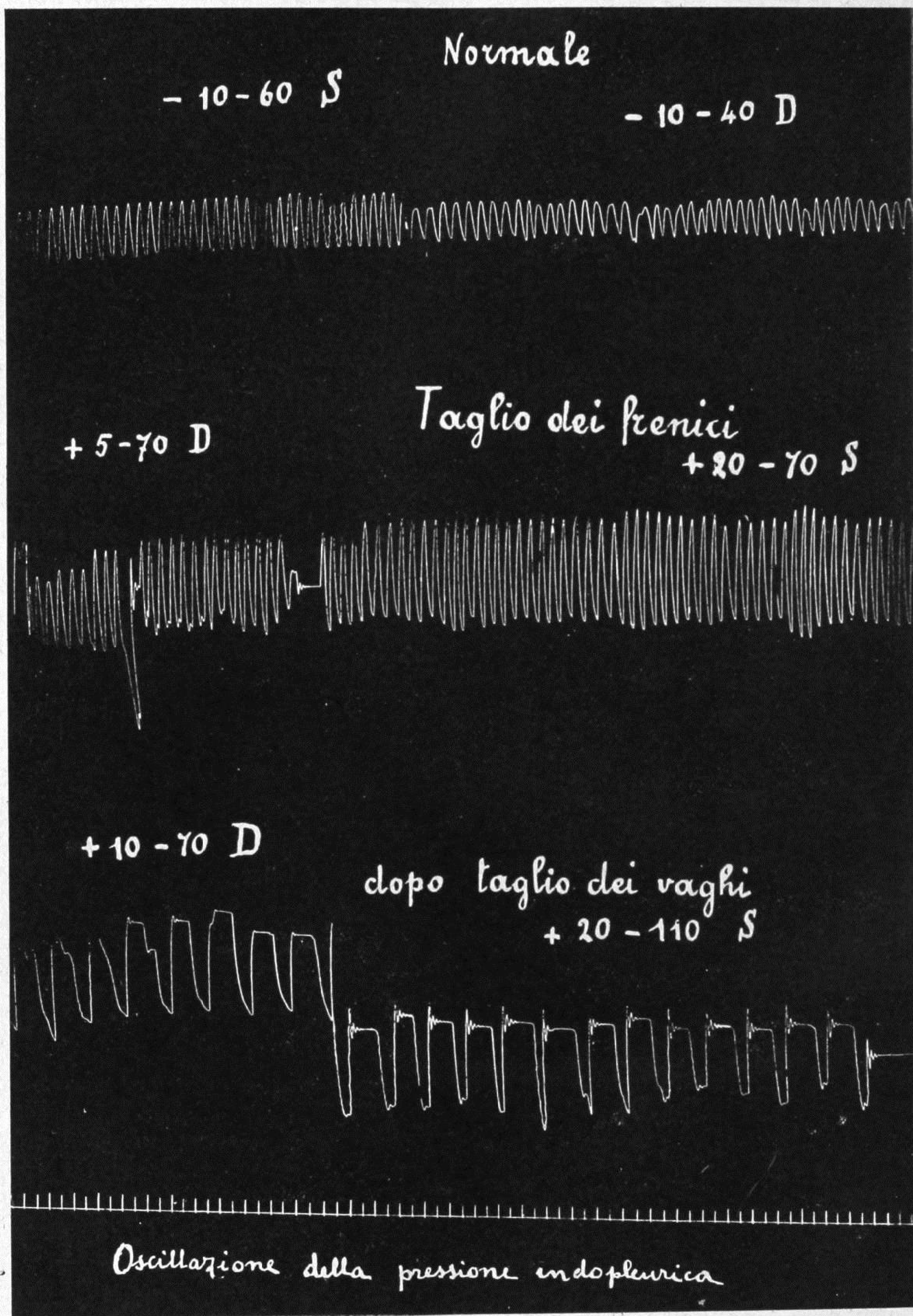


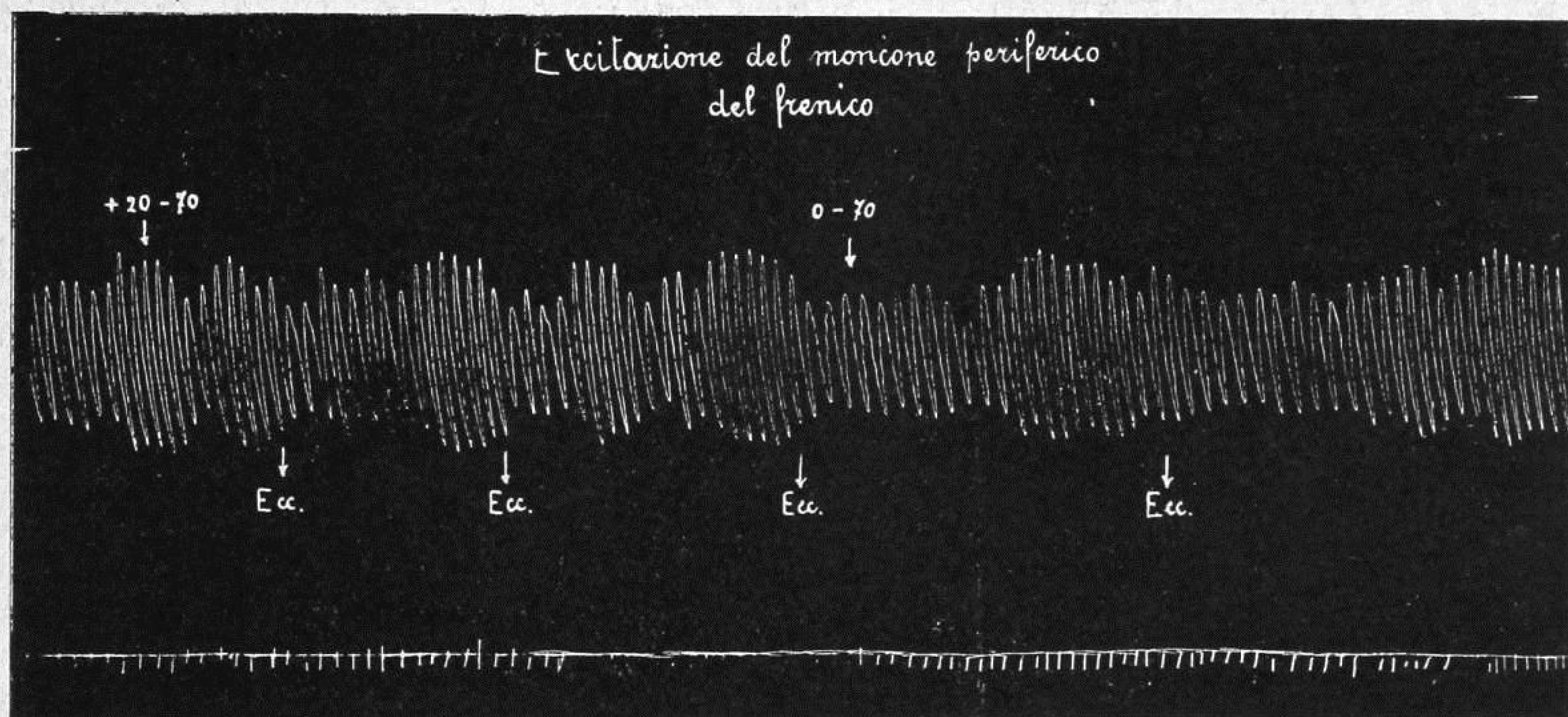
Grafico complessivo: Oscillazioni pressione endopleurica normale, dopo taglio frenico, dopo taglio vaghi. Come si vede il taglio dei vaghi non influenza il comportamento della pressione endopleurica verificatasi dopo il taglio dei frenici.

Da quanto sopra si rileva come la pressione endopleurica nel lato non operato venga solo di poco influenzato per l'exeresi del lato controlaterale; tutt'al più si nota nel lato opposto a quello operato una tendenza alla positività, la pressione tende a portarsi verso lo zero, pur rimanendone ancora distante. Ciò dipende probabilmente dallo spostamento del mediastino verso la parte dove la pressione è minore (cioè la depressione endopleurica è maggiore).

* * *

Dall'esame dei risultati delle mie esperienze sembrerebbe che il collasso polmonare non dovesse avere importanza preponderante nell'interpretazione del benefico effetto della frenicectomia. Questo beneficio non potrebbe dipendere da un relativo riposo del polmone dal momento che la ventilazione polmonare non risulta grandemente influenzata dalla frenicectomia; anzi come risulta dai miei tracciati (che confermano del resto ricerche anteriori) l'escursione toracica si fa a volte maggiore. Se scompare la respirazione cosidetta addominale si esagera la respirazione toracica.

L'ammettere come fanno alcuni autori (Parodi) che la contrazione del diaframma si faccia prevalentemente sentire con una diminuzione nel lobo inferiore del polmone è poco logico in quanto la cavità pleurica è unica; inoltre in questo caso il beneficio derivante dalla frenicectomia dovrebbe essere solo limitato alla base del polmone, mentre è risaputo che ne beneficano



L'eccitazione del moncone perferico del n. frenico aumenta la negatività della pressione endopleurica.

anche i processi apicali. Tale spiegazione potrebbe servire se vi fossero aderenze pleuro-diaframmatiche. Infine la frenicectomia non modifica soltanto i valori della pressione endopleurica, ma — e ciò risulta dall'analisi dei fotogrammi — modifica l'andamento delle escursioni respiratorie.

Mentre la forma delle curve respiratorie è nell'animale normale a forma saccadée, che metaforicamente ricorda quella di una torre merlata; nel-

l'animale dopo la frenicectomia la forma è a guglia acuta. Tale fatto ci dice che la merlatura dipende dal diaframma. È per questo che tale onda di III ordine ho chiamato diaframmatica o frenica.

Per questi fatti si può pensare che il benefico effetto della frenicectomia si debba in parte mettere in relazione al collasso polmonare ed in parte agli effetti vasomotori (dilatazione) che si hanno come conseguenza della frenicectomia. Infatti nella costituzione del nervo frenico entrano numerosissime fibre simpatiche che si distribuiscono ai vasi del polmone.

CONCLUSIONI SPERIMENTALI.

1) Si rendono noti due metodi per registrare le variazioni della pressione endopleurica: uno ci dà l'ampiezza delle escursioni senza però darci i valori assoluti.

2) L'altro metodo è fotografico: esso ci dà i valori assoluti, ci può dire infatti se la pressione è positiva o negativa.

3) La recisione del nervo frenico abolisce la pressione endopleurica, conferma di quanto aveva visto il Viale: ma tale abolizione è transitoria. Dopo due o tre giorni le condizioni della pressione endopleurica si stabiliscono.

4) Seguendo nel cadavere le variazioni della pressione endopleurica, almeno nei conigli, non si mette in evidenza alcuna pressione endopleurica, nè questa compare al momento della rigidità cadaverica.

5) La reintegrazione della pressione endopleurica non è dovuta ad un ricupero del tono del diaframma, ma verisimilmente ad un aumento del tono degli altri muscoli respiratori.

6) Lo studio analitico della pressione endopleurica ha dimostrato che oltre alle variazioni già note per studi precedenti e a quelle interpretate dal Viale e chiamate di II ordine, esistono altre variazioni dovute al diaframma (diaframmatiche e freniche) che immediatamente scompaiono dopo il taglio del frenico.

RIASSUNTO.

L'autore dopo aver definito ed esaminato l'origine e la causa della pressione di Donders, propone due metodi per la registrazione di detta pressione: uno manometrico ed uno fotografico.

Quest'ultimo gli ha permesso di mettere in evidenza nel decorso delle oscillazioni della pressione endopleurica di mettere in evidenza oltre alle cosidette onde respiratorie ed alle onde dette dal Viale di II ordine, un'altra specie di onde che, dal momento che scompaiono dopo la recisione del nervo frenico, ha chiamato diaframmatiche o freniche. Ha osservato inoltre che dopo la recisione del nervo frenico la negatività della pressione endopleurica scompare e si giunge a valori positivi; detta positività però già dopo due

giorni dall'intervento scompare e si ristabilisce l'equilibrio. Il meccanismo di compenso, con ogni probabilità è da riferirsi all'aumento del tono degli altri muscoli respiratori.

BIBLIOGRAFIA.

AGAZZOTTI e LENZI. *Modificazioni della pressione endopleurica.* S. I. Biol. Sper., vol. IX.
BETHE. *Handebuch des normales und pathologischen Physiologie.*
CAMIS e LORENZINI. *Osservazioni sulla pressione intratoracica in svariate condizioni.* Arch. di Sc. Biol., 1933, 11-89.
DELMAS e CABANAC. *Considérations anatomiques sur la Phrénicectomie et ses modes d'action.* Presse Méd., 28 avril 1934.
DUMAREST. *Phrénicectomie.*
JEMARET-RIBET-FAMÉ. *Reprises éloignées des fonctions du diaphragme après Phrénicectomie.* Presse Méd., 9 mai, 1934.
LUCIANI. *Trattato di Fisiologia.*
MONALDI. *Fisiologia dell'apparato respiratorio.*
PARODI. *Mécanique pulmonaire.*
PUGLIESE. *Fisiologia.*
SERGENT. *Osservazioni cliniche sul nervo frenico.* La Sém. des Hôp. de Paris, 1932, n. 4.
SISTI e CATI. *La depressione pleurica nel cane.* Giornale di Tisiologia.
TIGERSTEDT. *Trattato di Fisiologia.*
VIALE. *Compendio di Fisiologia.*
ID. *La depressione endopleurica e la depressione barometrica. Ufficio del diaframma nella genesi della pressione di Donders.* S. I. Biol. Sper., vol. VII, fasc. 6, 1933.
ID. *Onde respiratorie di II ordine.* Bollettino S. It. Biol. Speriment., vol. IX, fasc. 5, 1934.

III.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. A. BONANNI †.

L'ematoporfirinuria e l'intossicazione per pernitrosomentone e solfonale.

Dott. FAUSTO TOSTI-CROCE.

L'importante problema che riguarda l'ematoporfirinuria è stato lungamente dibattuto da chimici e biologi, che hanno cercato di riprodurre sperimentalmente il fenomeno mediante la somministrazione di varie sostanze: tra queste il solfonale.

Fu lo Stokvis che per il primo affermò la possibilità di poter provocare una ematoporfirinuria artificiale con la somministrazione ad animali (conigli e cavie) di adeguate quantità di solfonale. I risultati delle ricerche dello Stokvis, comunicate al Congresso Internazionale di Medicina in Roma, nel 1894, destarono un vivo interesse e furono il punto di partenza di ulteriori indagini sperimentali in quanto che egli, in quella occasione, cercò di dare una nuova interpretazione circa la patogenesi dell'ematoporfirinuria.

E, per primi, Kast e Weiss ebbero risultati la cui piena contraddizione con quelli dello Stokvis servì loro di base per fare una critica accentuata sull'ipotesi emessa da questo autore sulla genesi del fenomeno.

Kast e Weiss, invero, tanto nel coniglio che nel cane non poterono mai dimostrare la presenza di ematoporfirina nelle urine. Isolarono talvolta nelle urine dei conigli una sostanza colorante rossa, i cui caratteri spettroscopici, però, nettamente la differenziarono dalla ematoporfirina.

Riguardo ai risultati ottenuti dagli altri autori che si sono occupati dell'argomento, senza prolungarmi ulteriormente, riporto dalla monografia del Günther quanto segue:

« Negli esperimenti sugli animali, dopo somministrazione di adeguate dosi di solfonale, rinvennero:

Ematoporfirinuria nei conigli (Stokvis, Neubauer, Peruz, Shapper, Grynfellt-Lafonte).

Nesuna ematoporfirinuria nei conigli (Vanderlinder, Kast e Weiss, Bonanni, Fischer, Radaeli); nei cani (Kast, Neubauer, Bonanni); nel gatto (Neubauer).

I dati ottenuti dal Bonanni dimostrarono ancora una volta che il solfonale negli animali (cani e conigli) nutriti o no, anche se somministrato a lungo, non sempre causa l'eliminazione più o meno accentuata di ematoporfirina per l'urina e la bile.

Viene così a mancare, in parte, la base sperimentale al voluto nesso causale fra ematoporfirinuria ed uso di solfonale, quale risulterebbe a prima vista dalle numerose osservazioni cliniche, e si rafforza, in pari tempo, sempre più l'opinione di Hammarsten, che tanto valido e interessante contributo ha portato a tale argomento. Questo autore infatti, quantunque avesse potuto constatare nei quattro casi di ematoporfirinuria, caduti sotto la sua osservazione, un certo nesso causale tra l'eliminazione di ematoporfirina per le urine e uso di solfonale, così si esprime: « ... credo, tuttavia, che a questa conclusione sia da arrivare con molta prudenza e che siano necessarie ulteriori osservazioni per la risoluzione decisiva di tale quesito ».

Le esperienze posteriori di Binda nel 1927 rafforzarono e delucidarono quanto era già stato affermato dall'Hammarsten e dal Bonanni.

Egli, infatti, mercè una triplice serie di esperienze, eseguite sui conigli, formulò sinteticamente, le seguenti proposizioni:

1) L'avvelenamento cronico da solfonale non determina, nel coniglio, l'eliminazione dell'ematoporfirina per via renale;

2) gli animali avvelenati con solfonale conservano la proprietà di trattenere ed elaborare l'ematoporfirina iniettata;

3) gli organi di animali, morti in seguito ad avvelenamento cronico da solfonale, non perdono la loro proprietà, varia per ciascuno di essi, di ridurre l'ematoporfirina in vitro.

Parallelamente alle ricerche sperimentali fatte allo scopo di delucidare il nesso causale tra ematoporfirinuria ed uso di solfonale, venivano emesse da clinici e biologi le varie ipotesi circa la genesi di tale fenomeno.

La mancanza però di un dimostrato nesso fra intossicazione pura e semplice da solfonale ed ematoporfirinuria ci fa ritenere inutile il riportare ad esaminare tutte queste varie ipotesi, che d'altronde sono man mano cadute.

Ci interessa invece ricordare che indagini recenti (Coucoux, Lehrmitte, Pillet) tendono a sostenere l'affermazione che l'ematoporfirinuria sarebbe l'esponente di una disfunzione epatica.

Ecco perchè mi è parso giusto riesaminare il problema circa il rapporto tra ematoporfirinuria e avvelenamento da solfonale, cercando però di ledere, mercè adeguate quantità di farmaci somministrati agli animali, la funzione epatica, senza arrivare alla produzione di alterazioni del fegato, riconoscibili con i mezzi noti di indagine anatomica ed istologica.

Il farmaco prescelto per ledere il fegato, senza però produrre in esso lesioni riconoscibili istologicamente, è stato il pernitrosomentone, che è, come è noto, un derivato della canfora.

Come già si sa per le ricerche del Bonanni e della sua Scuola, i derivati della canfora sono capaci di portare delle turbe epatiche manifestantesi con la diminuzione dei processi sintetici senza arrivare a quelle gravi alterazioni che colpiscono gli animali in special modo il fegato, quando se ne aumenti la dose giornaliera.

Per verificare la leggera alterazione epatica che si veniva a produrre negli animali mediante la somministrazione del pernitrosomentone mi sono appunto valso dell'esame in essi di uno dei processi di sintesi protettiva dovuti all'attività epatica e precisamente quello dell'acido glicuronico copulato.

Le esperienze furono condotte su conigli: gli animali, tenuti a dieta costante, per qualità e quantità, erano posti in relative gabbie a fondo di vetro e costruite in modo da permettere la perfetta separazione delle feci dalle urine, di guisa che gli animali vivevano in un ambiente del tutto igienico.

Il solfonale fu dato agli animali regolarmente alla mattina, mescolato insieme col cibo, in media nella proporzione di gr. 0,28 per kilo.

In tutte le esperienze l'urina raccolta e da sottoporsi alla analisi non fu mai filtrata.

Tanto negli animali trattati con solo solfonale quanto in quelli trattati con pernitrosomentone e solfonale, l'urina si mantenne sempre di colore per lo più normale; non si riscontrò mai albumina nè altri principii patologici. Non si potè mai riscontrare la presenza di ematoporfirina. Per la ricerca dell'ematoporfirina nelle urine si ricorse prevalentemente al metodo per precipitazione, che, in confronto con i vari metodi di estrazione, risponde meglio di tutti, massime quando si tratta di isolarne piccole quantità.

Nemmeno quindi una leggera alterazione della funzionalità epatica, che ho potuto constatare negli animali sottoposti all'esperimento osservando la diminuzione del potere di formazione dell'acido glicuronico copulato, ha permesso di provocare l'ematoporfirinuria con l'intossicazione da solfonale.

Tutto questo, unitamente ai risultati a cui giunse recentemente il Bo-

nanni negli animali trattati con fosforo e solfonale, con l'alcool etilico e solfonale, con l'alcool amilico e solfonale ed unitamente a quanto osservò il Bonanni nel 1909 negli animali intossicati con fosforo (via sottocutanea) in modo più acuto, somministrando, contemporaneamente, solfonale, sempre più mette in rilievo la complessità del fenomeno dell'ematoporfirinuria, la cui soluzione potrà essere conseguenza di ulteriori ricerche da eseguirsi, tanto nell'uomo che negli animali, nelle più svariate condizioni sperimentali.

BIBLIOGRAFIA.

GÜNTGER. *Die Bedeutung der Hämatoporphyrine*, in Physiologie u. Pathol. Ergeb. d. allg. Pathol. u. Path. Anat. des Menschen u. der Tiere. V. E. Lubarsch u. R. Ostertug, 1922.

P. BINDA. *Sull'ematoporfirinuria tossica sperimentale*. Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini. An. XX, pag. 184, 1921.

R. FABRE e H. SIMONNET. *Contribution à l'étude de l'intoxication par le sulfonal*. Bullet. Soc. Chim. Biol., vol. VII, 1925.

A. BONANNI. *L'ematoporfirinuria e l'intossicazione per fosforo e solfonale, per alcool etilico e solfonale, per alcool amilico e solfonale*. Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze, XVI riunione, Perugia, 1928.

ID. *Gli eritrociti punteggiati nell'intossicazione cronica per solfonale*. Bollett. della R. Accad. Medica di Roma. A. XXXIV, 1908.

A. COUCOUX, J. LEHRMITTE et BOULANGER. PILLET. *La paralysie extenso-progressive par hématoporphyrine*. La Presse Médicale, 1929.

A. BOBBIO. *Sul comportamento della coproporfirinuria nelle affezioni chirurgiche delle vie biliari*. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, vol. XCVII, 1934.

IV.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN ROMA. - SALA GENGA.
Primario medico: Prof. T. LUCHERINI.

Gli arsenobenzoli associati a sostanze varie, nella terapia della infezione sifilitica.

Dott. FRANCO PATRIGNANI, aiuto medico.

La chemioterapia per la cura della sifilide ha percorso trent'anni dall'epoca in cui Paolo Ehrlich ed Uhlenhuth ne gettarono le basi.

Trent'anni di luminoso cammino, volto al perfezionamento del medicamento che, come i geniali scopritori avevano stabilito, dovesse rispondere al principio: intensa azione parassiticida, nessuna azione nociva per l'organismo umano.

Paolo Ehrlich aveva notato che i composti organici dell'arsenico, a differenza di altri composti arsenicali, dimostravano facile assorbimento da parte dell'organismo animale, con un insieme di complicate e tutt'ora ignote trasformazioni chimiche, così da aversi come risultato, la elaborazione di principi elettivi per alcuni elementi cellulari e parassitari, insieme ad altri principi inerti per altre cellule e tessuti dell'organismo animale. I primi esperimenti furono fatti dall'Ehrlich, con l'Atoxil (arsanilato di Sodio), che in vitro non ha alcuna azione sui tripanosomi, mentre diviene attivo quando è introdotto nell'organismo All'Atoxil, che può considerarsi il capostipite dei preparati chemioterapici, Ehrlich sostituì il salvarsan (606) a cui seguirono poi, numerosi altri composti arsenicali, sempre più perfezionati: la cura della infezione sifilitica ha, nel momento attuale, nella chemio-terapia arsenicale, se non la « Therapia magna sterilisans » sogno accarezzato da Ehrlich, certo un rimedio di grande e non più discutibile valore terapeutico.

I primi passi della chemioterapia arsenicale, furono accompagnati dalla riluttanza e dal timore dei medici. La ragione era da attribuirsi ai frequenti e talvolta gravi incidenti che seguivano alla introduzione dei preparati arsenicali. Tali incidenti erano di carattere generale: crisi nitritoidi; cutanei: dall'eritema locale alla porpora; di carattere nervoso: apoplessia sierosa, nevriti; accidenti epatici culminanti a volte nell'atrofia gialla acuta del fegato, ed ancora incidenti renali, oculari, quelli lesivi per la sanguificazione, fino al pauroso quadro sintomatologico della agranulocitosi. Le ragioni di

questi incidenti erano da attribuirsi, in massima parte, alla tossicità dei preparati arsenicali usati in quel tempo. Al perfezionamento che la tecnica farmaceutica e le ricerche di chimica biologica apportavano ai preparati arsenicali organici, si univa lo sforzo dei medici e terapisti, i quali consigliarono metodi vari, spesso più o meno empirici, come rimedi per impedire ed eliminare gli incidenti sopradescritti, pur restando inalterata l'azione curativa del preparato arsenicale. Si può dire che ogni sifiloiatra presumesse un metodo proprio per procedere senza inconvenienti, alla iniezione di preparati arsenicali. Ricorderò i più noti consigli: associare alla soluzione arsenicale poche gocce di etere, del glucosio o aggiungere una soluzione di iposolfito di sodio, sali di calcio, bromuri, il sangue od il siero del soggetto; dettami di tecnica sul tempo di introduzione della soluzione arsenicale, nonchè la preparazione del soggetto che doveva ricevere il preparato, ecc., ecc.

Tutti lodevoli tentativi che però l'esperienza ha riposto in soffitta, non solo perchè non dotati di alcuna assoluta specificità nell'ovviare agli incidenti sopra accennati, ma sopratutto perchè, al disopra di tutti questi tentativi, si imponeva il perfezionamento che con l'andare del tempo veniva apportato ai preparati arsenicali. Ancora nel 1930 il Savalescu, consigliò di associare all'arsenobenzolo, il deidrocolato di sodio. Tale associazione eviterebbe i casi di intolleranza all'arsenobenzolo. Il Rebaudi, ispirandosi al concetto del Savalescu, ha proposto qualche anno fa, di associare ai preparati arsenobenzolici, una soluzione di aminoacidi e propriamente quelli ottenuti dalla disintegrazione idrolitica dei protidi del tessuto epatico: aminoacidi portanti il nome farmaceutico di epatoamine, già usati per altro scopo terapeutico da Figari, Sivori e Minniti. Il Rebaudi sostiene che, associando all'arsenico benzolo la soluzione aminoacidi usata come unico solvente del preparato arsenicale, si ottiene la scomparsa dei così detti fenomeni di intolleranza all'uso endovenoso dei preparati arsenobenzolici. L'assoluta tranquillità sarebbe data dal fatto, che, nelle epatoamine, il fegato troverebbe la difesa contro l'ingiuria che gli apportano gli arsenobenzoli, ingiuria che avrebbe l'equivalente clinico, nelle manifestazioni di intolleranza che si presentano dopo l'iniezione dei preparati arsenicali organici. È il concetto del Savalescu che viene trasferito dal deidrocolato di sodio alle epatoamine. Recentemente un altro autore il Benech, consigliava una soluzione di glicocolla. Non è da escludere che seguitando di questo passo, arriveremo ai più strani ed insperati connubi terapeutici.

Da noi, varii Autori hanno provato il metodo consigliato dal Rebaudi. Maderna (maggio-giugno 1934), in una sua pubblicazione conclude, dichiarando ottima la tollerenza del neosalvarsan se associato agli aminoacidi ed ottimo il risultato terapeutico, per cui i malati trattati tornavano rapidamente nelle buone condizioni generali. Sebastianelli (*Policlinico*, 1935) dice di aver provato in diversi malati la nuova associazione terapeutica ottenendo costantemente l'assenza dei fenomeni di intolleranza, anche in malati che li avevano presentati con il comune metodo, riuscendo inoltre a praticare una terapia antiluetica intensa ed in poco tempo. Ciarrocchi (*Atti del Congresso di Sifilografia di Budapest*, 1935) prova la nuova associazione su 25 luetici, di solito malati di ambulatorio, iniettando dosi da un minimo di 7 gr. ad un massimo di 10 gr. di neosalvarsan; intervalla una iniezione dall'altra, con un riposo massimo di 36 ore. Le conclusioni del Ciarrocchi di-

cono, che l'esito delle sue indagini, non coincide in toto con quello degli altri autori (Rebaudi, ecc.), avendo egli trovato, in otto casi sui 25 pazienti trattati, l'insorgenza di crisi nitritoidi più o meno gravi, tanto da costringerlo a sospendere in tali pazienti la cura; aveva osservato inoltre che, aldilà dei 7 gr. di neosalvarsan i pazienti accusavano cefalea, astenia intensa; le reazioni sierologiche subivano dopo la cura, soltanto lievi modificazioni scomparendo la positività, in un solo caso dei 25 trattati. Robba (Trieste, 1936, riprodotto in *Rinnovamento Medico*, a. 13, n. 2) porta il contributo dell'osservazione di 53 ammalati appartenenti in massima parte alla sala celtica ed all'ambulatorio dermoceltico di Trieste. Le conclusioni sono le seguenti:

1) Le epatoamine ed il deidrocolato di sodio per le loro azioni disintossicanti e colagoghe, aumentano il limite della tolleranza agli arsenobenzoli senza alterarne la specificità.

2) I due metodi, nelle cure intensive, non impediscono sempre la comparsa di fenomeni allergici o di accumulo che si manifestano con una sintomatologia talvolta seria; questi possono perciò in qualche caso compromettere la continuità della cura; particolare importante quando si tratti di contagio luetico recente.

3) La cura intensiva propriamente detta non si presta ad essere generalizzata ma va limitata a quei casi in cui sia particolarmente indicata un'azione più energica dell'arsenobenzolo.

4) Con i due metodi si riesce ad attenuare e spesso ad evitare gli incidenti dovuti all'arsenobenzolo ma non si può a priori impedirne la comparsa.

5) Vi sono casi ai quali non si può far tollerare il preparato neanche se associato alle epatoamine ed al deidrocolato di sodio.

6) La spiegazione del mancato successo dei due metodi, va ricercata probabilmente nella molteplicità dei fattori che concorrono nella patogenesi di tali incidenti, nonostante che al fegato si debba riconoscere una importanza predominante nel determinarli ».

Il dott. Giuseppe Esposito (*Giornale Italiano di malattie esotiche e tropicali ed Igiene Coloniale*, n. 9, 1936) conclude le sue osservazioni sull'argomento:

« Tutte le ipotesi emesse per spiegare il meccanismo con cui le epatoamine evitano gli incidenti da arsenobenzolo, sono bene fondate dal punto di vista sperimentale ed interpretativo e forse tutte contengono una parte della verità (*sic!*), resta però, ed inequivocabile, il fatto che esse, sono davvero utili, nella profilassi degli accidenti da arsenobenzoli, che costantemente evitano come risulta anche dalla larga esperienza personale ». L'autore crede degno di rilievo però dire che: « mentre le manifstazioni si dileguano rapidamente negli individui sottoposti, mercè l'ausilio delle epatoamine, ad intensivo trattamento arsenobenzolico, le manifestazioni sierologiche dimostrano di non modificarsi affatto od al massimo solo parzialmente. Ed allora ne viene spontaneo il corollario pratico che, se è bene servirsi di tutti i mezzi disponibili per evitare accidenti che se non sempre sono molto pericolosi, sono certamente assai noiosi, non valga la pena di forzare la mano, sia per quanto riguarda le dosi collettive, sia per quanto riguarda gli intervalli tra una iniezione e l'altra ».

Già al primo rapido sguardo delle varie pubblicazioni comparse sul trattamento arsenobenzoli-epatoamine consigliato dal Rebaudi, si nota che i pareri dei diversi Autori sono spesso discordanti tra loro e sulla bontà e sulla utilità del nuovo metodo terapeutico.

Tale discordanza in un campo della terapia dove i passi già compiuti sono unanimemente ritenuti giganteschi, è pericolosa e grave. Gli arsenobenzoli hanno beneficiato e seguitano a beneficiare migliaia e migliaia di malati. La loro azione curativa specifica è un esempio più che raro nella terapia delle malattie, ciò che impone, perciò, al medico attento e scrupoloso controllo su qualsiasi tentativo di innovazione che non sia veramente utile al lume di un giudizio obbiettivo ed intransigente. Ho voluto trattare, secondo il metodo del Rebaudi, alcuni malati capitati alla nostra osservazione. I malati trattati sono stati in n. 7, scelti tra sifilitici presentanti infezione recente od antica, con reazione di Wassermann, reazione del Citocol, fortemente positive.

Tecnica usata: somministrazione per endovena di neosalvarsan (Maister Lucius o I. c. I. Fiorentino) sciolto « ex tempore » in due cc. di soluzione di aminoacidi epatici (Vecchi-Piam, Genova) o in due CC. di Istofano. (Guidotti. Pisa).

Dosi usate: gr. 0,75 o 0,90; alternando due giorni di riposo, così da somministrare, in un periodo di giorni 15, in media gr. 5 di neosalvarsan. Dopo un periodo di riposo di giorni 10, la somministrazione neosalvarsan epatoamine, fu in generale ripetuta, usando dosi e tempo approssimativamente eguali alla precedente cura. Dopo di che, di solito, ho fatto un ciclo di cura di neosalvarsan sciolto in acqua distillata. Le quantità totali di arsenobenzoli si sono aggirate tra gli 8 e 15 grammi complessivi. Alla fine di ogni periodo di cura e prima del successivo, ho sottoposto il malato al controllo clinico, umorale e se necessario radiologico. I sette casi trattati sono rimasti sotto l'osservazione, degenti in ospedale, per spazi di tempo che hanno oscillato, da un minimo di giorni 32 (vedi caso n. 1), a giorni 115 (vedi caso n. 3), ad un massimo di giorni 130 (vedi caso n. 2).

Caso I. — D. A., di anni 36, asfaltista; anamnesi famigliare e personale senza particolare importanza; qualche anno fa soffrì di febbri di natura malarica che si sono ripetute per diversi anni; coniugato con donna apparentemente sana; un mese fa notò una piccola ulcerazione a carico del solco balano prepuziale che persiste tuttora; in questi ultimi giorni, a carico della cute, ha notato la comparsa di macchie di colore rossastro non pruriginose.

L'esame obbiettivo dimostra oltre una micropoliadenia nelle comuni stazioni linfatiche, a carico della cute, specie degli arti inferiori, la presenza di numerose maculopapule della grandezza di due soldi di colore bluastro rameico e tra esse, pustole alcune raggiungenti la grandezza di una moneta da dieci lire, spesso ricoperte da crosta giallastra; asportando la crosta si rende visibile una ulcerazione perfettamente rotonda, a stampo, del colore bluastro rameico notato nelle maculo papule. Il solco balano prepuziale, nella parte anteriore, presenta una piccola ulcerazione a contorno e superficie irregolare, di colore bluastro, impiantata su di un tessuto duro ed indolente, non sanguinante. Organi toracici ed addominali in ordine, tranne un modico tumore di milza.

Urine: negative. Temperatura massima: 37,5. Reazione di Wassermann e del Citocol su siero di sangue: positive complete +++.

Diagnosi clinica: « Lues recente con eruzioni maculo-papulose-pustolose ». Per saggiare la tolleranza del soggetto, si inietta con una prima iniezione endovenosa, gr. 0,30 di neosalvarsan, sciolti in 2 cc. di epatoamine: tolleranza ottima. Dopo tre giorni, si inietta gr. 0,90, sempre con la stessa quantità di epato-amine; questa ultima dose si

ripete ogni due giorni e per cinque volte raggiungendo, un totale di neosalvarsan, di gr. 4,85. Le iniezioni sono sempre ben tollerate. Le reazioni sierologiche, eseguite immediatamente dopo ed a distanza di dieci giorni dall'ultima iniezione, sono risultate costantemente positive.

Si è proceduto ad altro periodo terapeutico, riuscendo ad introdurre soltanto altri gr. 1,35 di neosalvarsan ed epato-amine, avendo il paziente desiderato lasciare il nosocomio. Lo stato della dermopatia sopra descritta, all'atto di uscita, era il seguente: eruzione maculo-papulosa pressochè immutata; diminuite e qualcuna in via di cicatrizzazione, le forme pustolose. Le reazioni sierologiche erano immutate. Lo stato generale del paziente appariva migliorato, nella nutrizione e nella sanguificazione. Periodo di osservazione: giorni 32.

Caso II. — Devit. Romolo, di anni 44, calzolaio. Negativo il gentilizio e precedenti personali; nega infezione luetica e mali venerei; sposato, la moglie non ha avuto gravidanze; dal 1926 avverte dolori alle articolazioni specie durante la stagione invernale; da tre mesi, dolori alle ossa sopratutto di notte; in questi ultimi giorni, si è aggiunta difficoltà nel camminare per facile stanchezza che interessa sopratutto l'arto inferiore di destra, mai febbre. E. O.: Condizioni generali scadute, cute di colorito terreo, mucose pallide; micropoliadenia nelle comuni stazioni ghiandolari. Organi toracici ed addominali in ordine. L'arto inferiore di destra si presenta più piccolo del sinistro con masse muscolari, specie quelle della gamba, ipotrofiche; la forza muscolare, da questo lato è diminuita. Alla metà circa della coscia si nota un aumento di volume del femore a forma di fuso, a limiti non distinti, di consistenza dura, indolente alla pressione; i riflessi rotuleo ed achilleo, da questo lato, sono assenti.

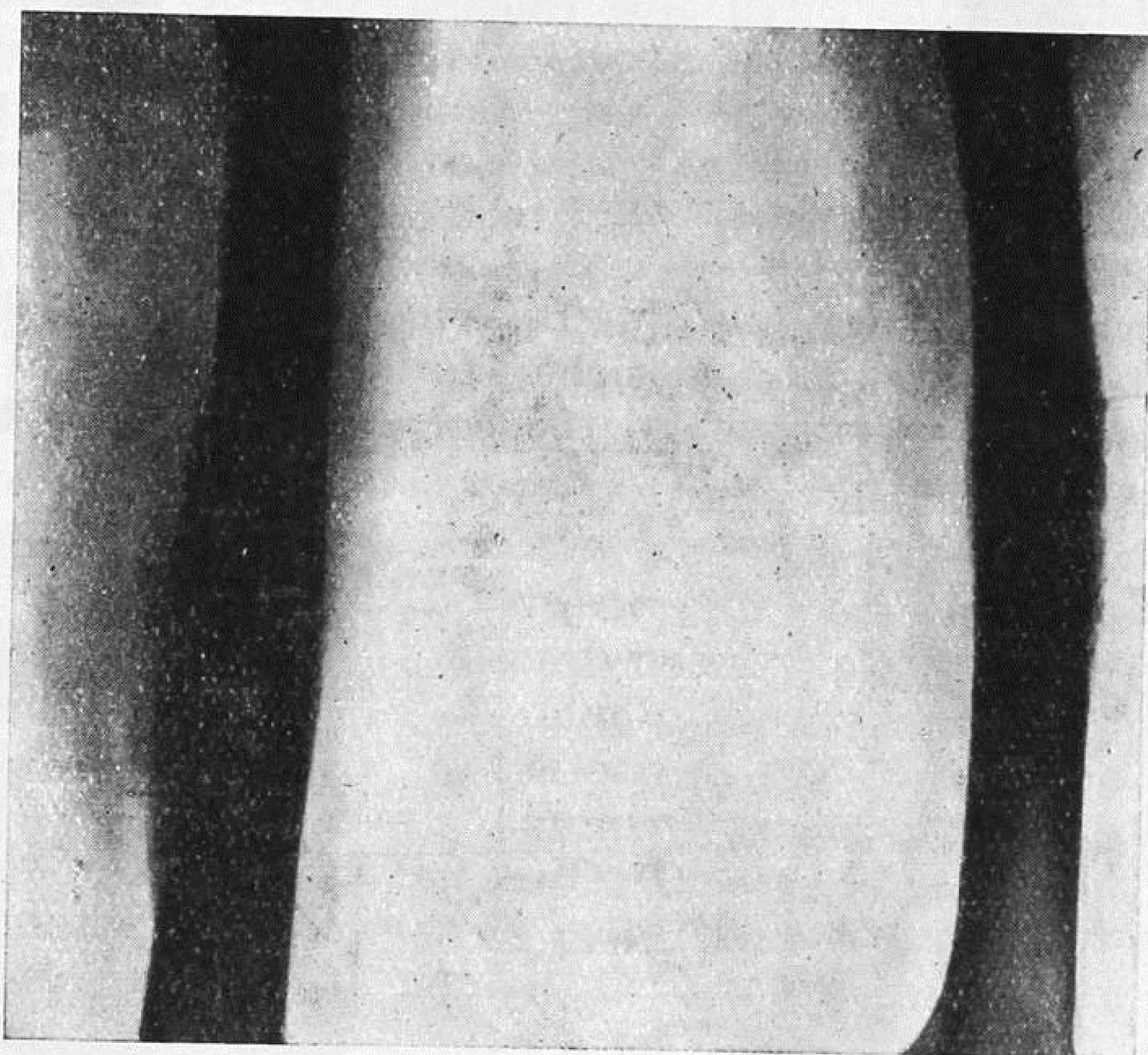


Fig. 1.

L'esame radiografico del femore destro dimostra, a carico della diafisi per circa 15 centimetri, un rigonfiamento dell'osso a forma di manicotto, costituito da tessuto osseo ispessito (osteite condensante) con zone di rarefazioni irregolari (osteite rarefacente vedi radiografia n. 1).

Reazione Wassermann e reazione del Citocol, su siero di sangue positive complete. Esame delle urine: negativo.

Diagnosi clinica: infezione sifilitica antica con osteo periostite gommosa della diafisi femorale destra.

Nello spazio di giorni 13, si iniettano gr. 4,95 di neosalvarsan sciolti in epatoamine; dopo cinque giorni, da questo primo periodo di cura, un controllo radiografico dimo-

stra aumentata la reazione periostea e più accentuati i segni della osteite rarefacente (vedi lastra n. 2).

La reazione Wassermann e Citocol +++. Dopo 14 giorni di riposo, si ripete il controllo radiografico e l'esame umorale, con risultati identici a quelli sopracitati. Si

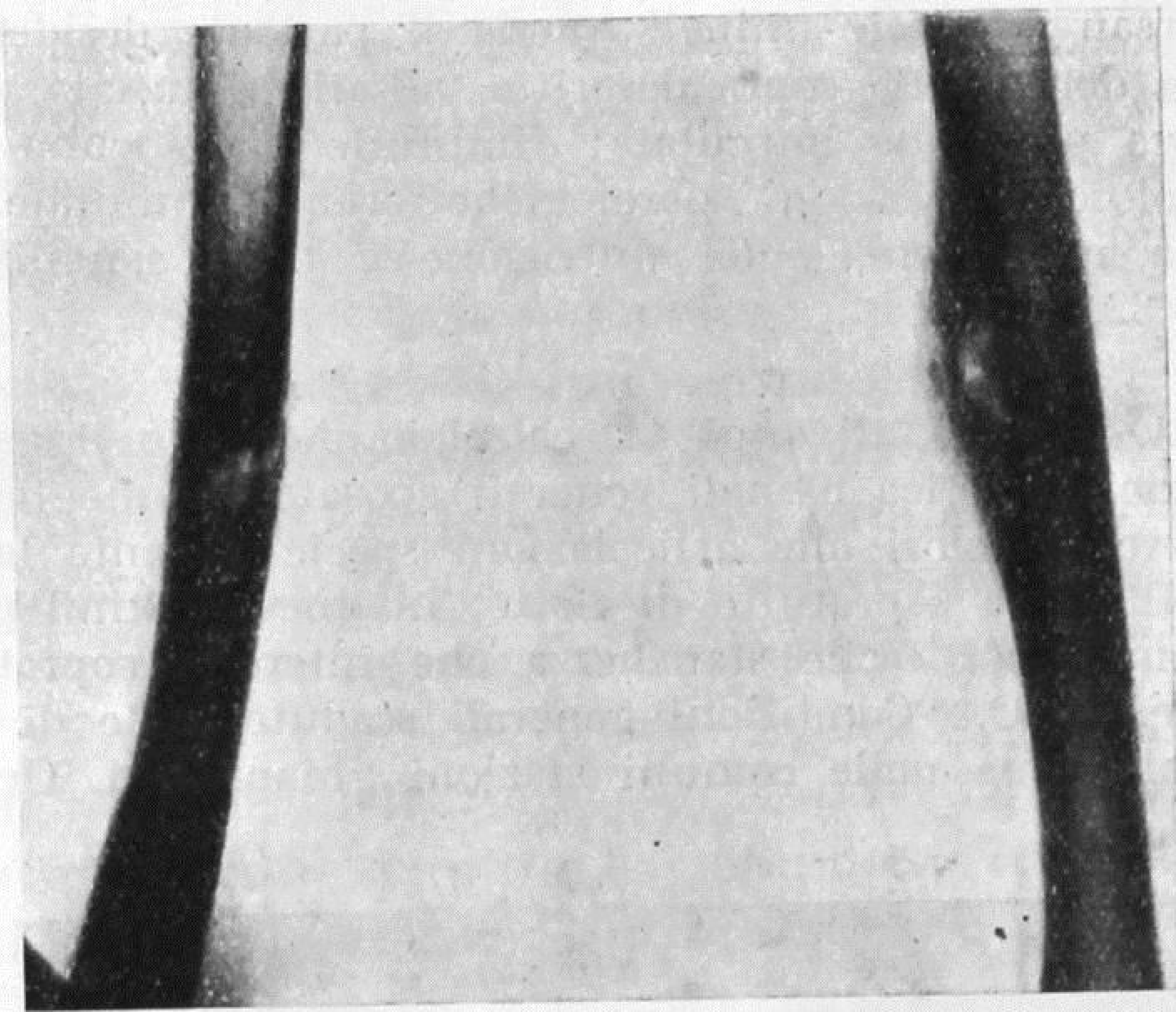


FIG. 2.

inizia un secondo periodo di cura, ma questa volta le iniezioni debbono essere distanziate di 4 o 5 giorni l'una dall'altra, poichè, fin dalla prima, il paziente, mezz'ora dopo l'iniezione endovenosa, accusa cefalea, ha conati di vomito e diarrea. In 27 giorni

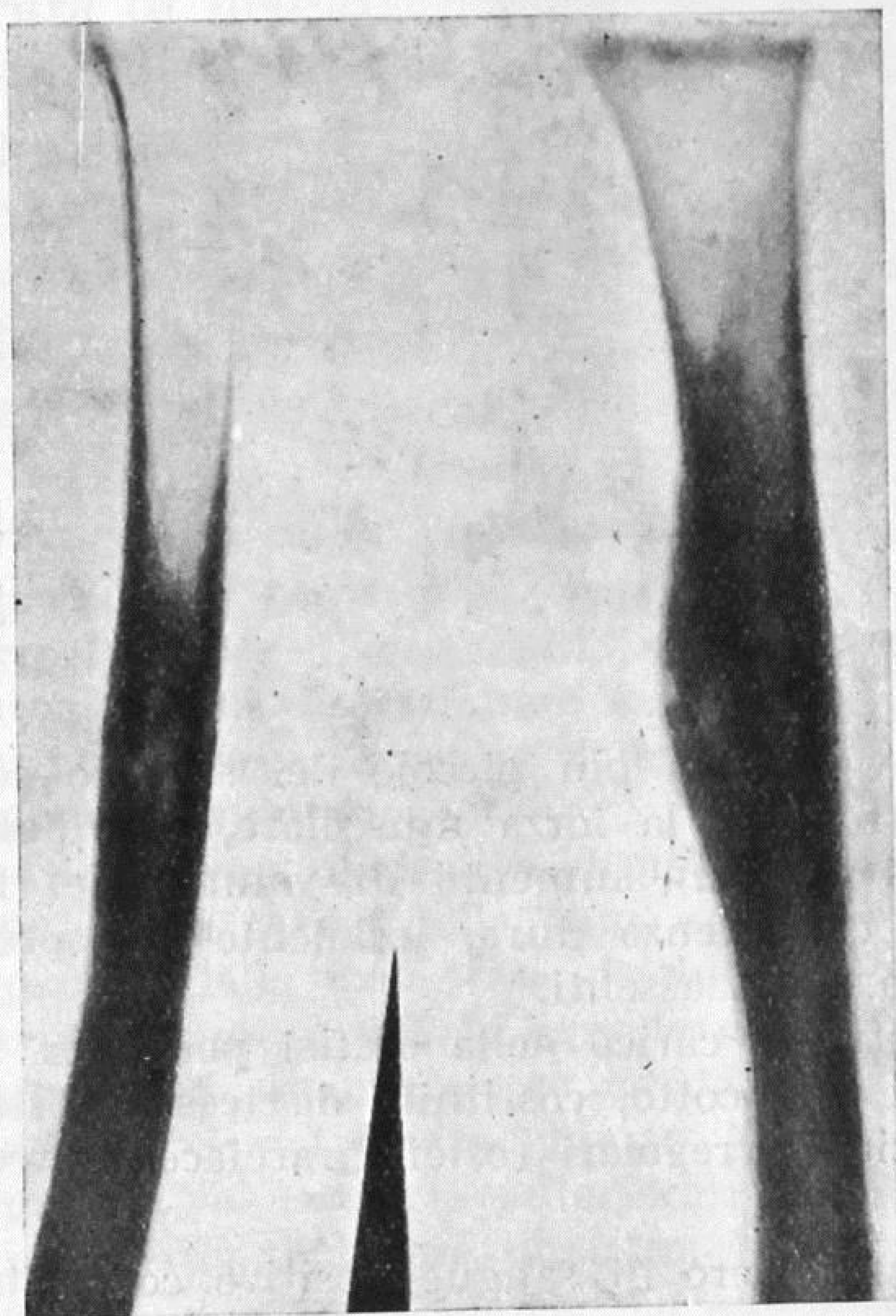


FIG. 3.

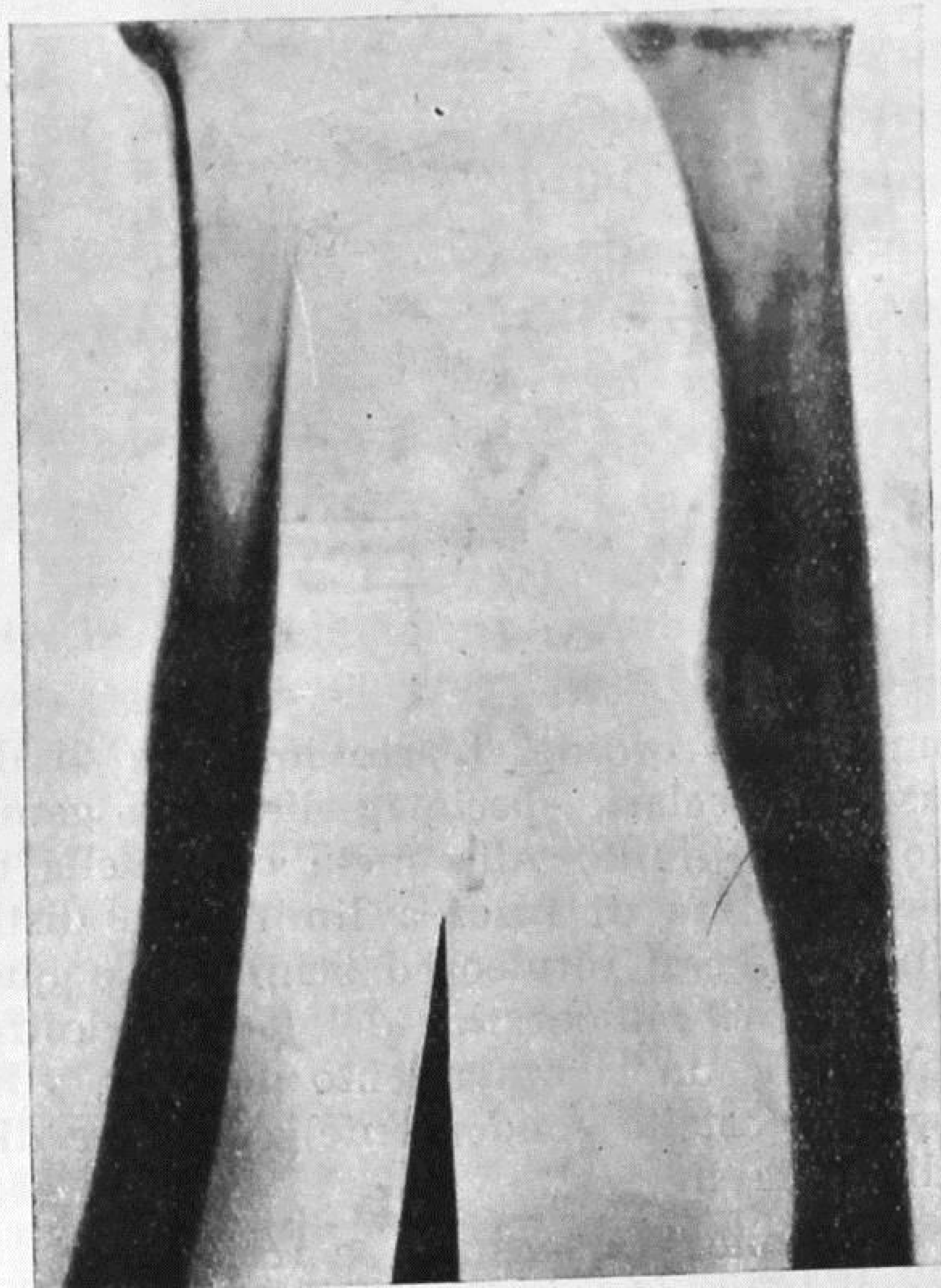


FIG. 4.

si raggiunge così la quantità di gr. 4,95 di neo. Dopo sei giorni di riposo, nuovo controllo radiografico e sierologico: reperto immutato. Dodici giorni di riposo, quindi di nuovo gr. 2,80 di neo, questa volta però sciolti in acqua distillata, con intervalli tra una

iniezione e l'altra, di 5 giorni. Non si è potuto insistere nella cura, perchè il malato, sentendosi meglio, è voluto uscire dall'ospedale. Le condizioni generali nella sanguificazione e nella nutrizione erano migliorate però l'esame radiografico del femore destro, eseguito prima che il malato fosse dimesso (vedi fotografia n. 3) dopo ben 12 grammi e 70 di neosalvarsan ed 88 giorni di osservazione, dava pressochè immutata la lesione del femore mentre persisteva la positività delle reazioni Wassermann e Citocol. Ho rivisto privatamente il malato, un mese dopo che era uscito dall'ospedale e che dietro mio consiglio aveva fatto 30 iniezioni di bioduro di mercurio nella dose di 2 centigrammi pro die: le condizioni generali di nutrizione e sanguificazione si presentavano buone e l'esame radiografico del femore (vedi radiografia n. 4) dimostrava un miglioramento della lesione; però le reazioni sierologiche persistevano costantemente positive. Periodo di osservazione circa 130 giorni.

Caso III. — Camp. Antonio, di anni 32, barbiere, precedenti famigliari e personali negativi; verso i 21 anni soffrì di blenorragia ed ulceri multiple che guarirono con cure locali. Il giorno prima dell'ingresso all'ospedale fu colto, per istrada, da debolezza improvvisa all'arto inferiore sinistro; aiutato dai passanti fu trasportato all'ospedale e quivi, un poco più tardi, senza perdita della conoscenza, notava impossibilità a muovere anche l'arto superiore sinistro. E. O.: Condizioni generali buone, sensorio integro. Organi toracici ed addominali in ordine. Pressione arteriosa (Riva Rocci) Mx. 140 Mn. 85. Sistema nervoso: emiplegia flaccida sinistra con partecipazione del solo facciale inferiore; ipoestesia appena accennata su tutta la emisezione paralitica; da questo lato iporiflessa; Babinski: appena accennato non alterazione della parola e grafia; psiche: in ordine; Liquor: limpido. Nonne-Pandy: negative. Takata-Ara: normale. Albumina gr. 0,10 per mille. Reazione Wassermann (0,20-0,30-0,50): negativa. Reazione del mastice e del benzoino: curve normali. Sedimento: rari linfociti. Reazione di Wassermann e di Citocol nel siero di sangue: positive complete. Nell'attesa di esplicare tutti gli esami sopra riportati, il malato rimane per 6 giorni senza alcun trattamento e durante questo periodo si assiste ad una quasi totale ripresa della funzione dell'arto inferiore sinistro, mentre l'arto superiore, conserva lo stato di paralisi flaccida sopradescritta. Si inizia il trattamento terapeutico.

Diagnosi clinica: « Emiplegia totale sinistra da endoarterite obliterante luetica ». Prima serie di iniezioni endovenose di neosalvarsan sciolto in due cc. di soluzione di epatoamine; nello spazio di giorni 13 si somministrano gr. 5,40 di neo, introducendo a giorni alterni grammi 0.90 per dose. Il periodo di cura è tollerato bene, se si eccettui un cospicuo gradi di congestione delle congiuntive oculari che, più evidenti nel giorno della iniezione, si attenua nel giorno seguente. Dopo una settimana di riposo si ripete la cura, usando la stessa quantità totale e nello stesso spazio di tempo. L'esame neurologico eseguito 5 giorni dopo i due periodi di cura, si può riassumere: paresi spastica arti di sinistra più accentuata a carico dell'arto superiore, paresi facciale inferiore sinistro. Le reazioni sierologiche: positive complete. Dopo 15 giorni di riposo, si procede ad altro periodo di cura, iniettando in giorni 31, gr. 5,10 di neo, scilto, però questa volta, in acqua distillata e con intervallo tra una iniezione e l'altra di giorni cinque. La cura è perfettamente tollerata e l'esame neurologico dopo qualche giorno, è il seguente: Persiste appena accennata la paresi del facciale inferiore, migliorata la motilità attiva sia dell'arto superiore che dell'arto inferiore sinistro, con diminuzione della ipertonia muscolare e della iperriflessività. Reazione Wassermann e Citocol su siero di sangue: positive complete. Esame delle urine: negativo. Dopo 115 giorni dall'inizio della cura specifica e dopo un mese dall'ultima iniezione di gr. 0,90 di neo in acqua distillata, le reazioni sierologiche persistono positive. Le condizioni generali di nutrizione e sanguificazione del paziente sono migliorate.

Periodo di osservazione giorni 115.

Caso IV. — Gue. Manfredo, di anni 36, muratore; a 19 anni contrasse ulcera unica, non ha fatto mai cure. L'anno scorso per strada fu colto da malore con perdita della coscienza; ricoverato in ospedale, dice che gli furono praticate durante la degenza di un paio di mesi, diverse iniezioni endovenose. Da qualche tempo accusa pesantezza dell'arto inferiore destro e formicolio specie nelle dita del piede. E .O.: Condizioni generali scadute, sensorio integro; non alterazioni a carico dell'apparato respiratorio e car-

diaco; organi addominali nei limiti. Sistema nervoso; ipocinesia con ipertonia a carico dell'arto inferiore destro. Riflessi pupillari, presenti alla luce ed accomodazione iperifiessia dell'achilleo e del rotuleo di destra. Sensibilità: senza evidenti disturbi. Nervi. cranici: lieve ipocinesia del facciale sinistro. Titubazione nella posizione di Romberg. Andatura: accenno alla claudicazione sul lato destro. Psiche orientata: parla difficile con evidente disartria specie nella pronuncia delle parole di uso.

Esame delle urine: albumina, tracce; zucchero, assente. Sedimento: negativo. Reazione di Wassermann e del Citocol, su siero di sangue positive con due +. Puntura lombare: liquor limpido, incolore, senza reticolo. Nonne-Pandy: leggermente positive + albumina totale gr. 0,25 per mille; reazione di Takata-Ara: flocculazione immediata. Reazione del mastice: flocculazione nelle quattro provette (4º grado di Emanuel). Reazione del benzoino colloidale: flocculazione totale nella zona luetica. Reazione di Wassermann (0,20-0,30-0,50) negativa.

Diagnosi clinica: lues cerebri con focolai multipli di meningo-encefalite luetica.

Si iniettano gr. 5,10 di neosalvarsan in soluzione di epatoamine nello spazio di giorni 22, frazionati nel numero di 7 iniezioni, distanziando in media, una iniezione dall'altra, di due giorni. Le iniezioni sono sopportate dal malato, ottimamente. Dopo otto giorni dall'ultima iniezione, la reazione di Wassermann persiste leggermente positiva nel sangue e l'esame del liquor, tranne una leggera diminuzione dell'albumina totale che da gr. 0,25 per mille scende a gr. 0,15 per mille, rimane immutato in confronto del precedente. Il reperto neurologico è anch'esso immutato. Urine: negative. Lo stato di nutrizione e sanguificazione del malato appare migliorato, 5 giorni di riposo e di nuovo altro periodo di cura, somministrando questa volta, gr. 3,60 di neo sciolti però in acqua distillata e distanziando una iniezione dall'altra, di 4-5 giorni. Non ho potuto insistere con la cura perchè il malato, dichiarando di sentirsi migliorato, ha chiesto di uscire. L'esame del liquor, eseguito prima che il malato fosse dimesso, dava un reperto perfettamente identico agli altri sopra riportati. Periodo di osservazione durato giorni 75.

Caso V. — Cuccar. Michele, di anni 47, pubblicista. Nell'anamnesi: neoplasma della mammella in seguito in cui è deceduta la madre, neoplasma della lingua in seguito a cui è deceduto il padre. Sposato, la moglie ha avuto quattro gravidanze a termine, non aborti; nega lues ed altre malattie veneree; un anno fa incominciò ad avvertire difficoltà nella pronuncia delle parole; non sa dire altro: sappiamo dai parenti che è stato ricoverato all'ospedale e sottoposto a malaria terapia e ad iniezioni endovenose; due anni fa e pare che in seguito alle cure, si sentisse meglio tanto che dopo tre mesi di degenza lasciò l'ospedale; da qualche giorno il disturbo della parola si è ripresentato, accusa inoltre profonda astenia. Alvo e minzione regolare. E. O.: condizioni generali scadute nella nutrizione e sanguificazione.

Negativo l'esame del cuore, polmoni ed organi addominali. Sistema nervoso: masse muscolari ipotrofiche con ipertonia ai movimenti passivi ma senza apprezzabili deficit della motilità attiva; non atassia statica, incertezza nella coordinazione dei movimenti. Riflessi: pupillari reagenti all'accomodazione non alla luce; osteo periostei, tendinei: presenti, tutti vivaci specie i rotulei ed achillei; non riflessi patologici. Sensibilità: conservata. Andatura a piccoli passi senza altri caratteri. Non Romberg. Psiche: ideazione poco orientata nel tempo e, nello spazio e nel luogo; memoria confusa specie nel ricordo dei fatti recenti; intelligenza torpida; netta disartria alle parole di prova. Scrittura: irregolare, illegibile. Esame delle urine: negativo. Reazione Wassermann e reazione del Citocol nel siero di sangue, positive con tre +. Esame del liquido cefalo rachidiano: limpido incolore, senza reticolo. Nonne +++, Pandy +++. Reazione di Takata-Ara: flocculazione immediata. Reazione del mastice: flocculazione nelle quattro provette (4º grado di Emanuel). Reazione del benzoino colloidale; flocculazione nella zona luetica. Reazione di Vassermann (0,20-0,30-050) positiva con +++. Sedimento: numerosi linfociti.

Diagnosi clinica: lues tardiva, paralisi progressiva.

In mancanza della soluzione di epatoamine, si procede alla cura di neosalvarsan usando come solvente due centimetri cubici di istofano (fornitomi dalla ditta Guidotti, Pisa). La dose singola di neo, è di gr. 0,90 e col riposo di un giorno tra una iniezione e l'altra, raggiungo una dose totale di gr. 6,30 di neosalvarsan. Le iniezioni endovenose sono tollerate bene.Dopo setti giorni dall'ultima iniezione, si ripete l'esame del sangue e del liquido cefalo rachidiano ottenendo un reperto perfettamente identico al precedente. L'esame obbiettivo, fa apprezzare, un notevole disorientamento psichico non no

tato prima. Questo stato di cose ed anche la difficoltà di poter fare le iniezioni endovenose per la piccolezza delle vene, ci hanno indotto ad altra terapia.

Caso VI. — Maccion. Ernesto, di anni 34, manovale, celibe; negativo, il gentilizio, a 18 anni contrasse infezione malarica. Tre mesi fa notò ulcera unica al glande: gli fu praticata la reazione Wassermann con esito negativo. Ha fatto 8 iniezioni endovenose di neosalvarsan. Da qualche giorno avverte dolori alle gambe che si accentuano nelle ore serali e notturne; pare che abbia avuto anche elevazioni di temperatura. Alvo e minzione: normali. E. O.: condizioni generali scadute nella nutrizione e sanguificazione, sensorio integro; a carico del glande, si nota una piccola cicatrice retratta impiantata su tessuto duro, indolente alla pressione. Micropoliadenia inguinale. Sulla faccia anteriore del terzo inferiore della tibia sinistra, si nota una tumefazione della grandezza di un cece di consistenza fibrosa, indolente. Torace negativo. Organi ipocondriaci, nei limiti. Sistema nervoso, in ordine. Reazione di Wassermann e reazione di Citocol nel siero di sangue: positive complete +++. Radiografia della tibia sinistra: negativa per lesioni osteoperiostee.

Diagnosi clinica: Lues recente.

Nello spazio di giorni 20 si praticano gr. 8,50 di neosalvarsan sciolti in epatoamine, nella dose di gr. 0,90 per singola iniezione endovenosa. Le prime iniezioni sono sopportate dal paziente benissimo le ultime due invece, si accompagnano a cefalea, dolori addominali con scariche diarroiche, disturbi che scompaiono non appena si sospendono le iniezioni. Dopo dieci giorni dalla ultima iniezione, la reazione di Wassermann e la Citocol sono immodificate. Le condizioni generali nella nutrizione e nella sanguificazione del paziente appaiono migliorate Dopo altra diecina di giorni di riposo, si praticano altri gr. 2,75 di neo. Sempre sciolto in due cc. di epatoamine, contemporaneamente si praticano iniezioni di biioduro di mercurio nella quantità di ctg. 2 pro die. Dopo la nuova dose di neo ed 11 iniezioni di biioduro di mercurio, le reazioni umorali davano una attenuazione della Wassermann mentre la reazione del Citocol rimaneva nettamente positiva.

Periodo di osservazione, giorni 54.

Caso VII. — Tonin. Umberto, anni 43, muratore, precedenti negativi nella famiglia; a diciotto anni polmonite; sette anni fa dolori poliarticolari accompagnati da modica febbre; nel giugno dell'anno scorso, incominciò ad avvertire dispnea da sforzo che più tardi compariva anche ai più piccoli movimenti e durante il riposo, edemi degli arti inferiori. È stato degente in Ospedale varie volte.

E. O.: Condizioni generali scadute, sensorio integro; decubito ortopnoico, cianosi delle labbra e dei pomelli, respiro frequente, polso aritmico, frequente. Torace: segni di enfisema polmonare con reperto ascoltatorio di bronchite stenotica. Cuore ingrandito in tutti i suoi diametri ed all'ascoltazione; rumore sistolico e diastolico presistolico alla punta; rinforzo del secondo tono polmonare. Addome meteorico con fegato aumentato di volume e di consistenza; edemi di discreto grado agli arti inferiori. Esame urine: albumina uno e mezzo per mille; urobilina presente, sedimento cilindri ialini, ialinogranulosi, emazie.

Reazione Wassermann nel sangue positiva con ++, reazione del Citocol positiva ++. Diagnosi clinica: lues, pregressa endocardite di natura reumatica, stenosi ed insufficienza mitralica, aritmia completa.

Dopo 24 giorni di degenza le condizioni cardio-circolatorie sono notevolmente migliorate. Si inizia una cura di neosalvarsan principiando con la dose di gr. 0,45 sciolta in due cc. di epatoamine; dopo un giorno di riposo si inietta altra dose di gr. 0,75 e tale dose si ripete, sempre alternandola con un giorno di riposo, per altre tre volte. Non si può insistere nella cura perchè il paziente accusa disturbi consistenti in conati di vomito, cefalea intensa. Il viso si presenta notevolmente congesto e specie le congiuntive sono fortemente iniettate di sangue; sulla cute del viso si notano inoltre, numerose telengectasie che all'esame del malato, nell'epoca dell'ingresso all'ospedale, non erano state notate. Cuore e circolo: in discreto compenso. Diuresi: 1200-1500 nelle 24 ore. Un esame emocitometrico fa apprezzare: globuli rossi: 6.500.000. Globuli bianchi 6200. Emoglobina 125. Valore globulare 0,96. Formula leucocitaria: neutrofili 78; eosinofili 3; basofili 12; mono nucleati 6. Non elementi immaturi della serie rossa o bianca; emazie di volume e forma, normali. Si pratica un salasso di 400 cc. di sangue dopo di che l'amma-

lato accusa miglioramento. . A qualche giorno di distanza, lo stato di congestione del viso e delle mucose è attenuato notevolmente. Dopo circa un mese dall'ultimo esame ematologico, un controllo dà: globuli rossi 5.100.000; globuli bianchi 4200; emoglobina 98; valore globulare 0,96.

I quesiti posti nel mio piano di lavoro, erano i seguenti:

1) quale fosse l'azione terapeutica dell'associazione neosalvarsan epatoamine, sulle lesioni sifilitiche, clinicamente obbiettivabili;

2) quali modificazioni subissero le prove sierologiche, in seguito alla cura arsenobenzoli epatoamine;

3) quale, il grado di tolleranza della nuova associazione terapeutica.

I sette casi da me trattati e sopra ampiamente riportati, non sono certamente molti, ma per averli scelti tra malati di lues recente e tardiva nella maggior parte mai precedentemente curati, con varie e multiformi manifestazioni cliniche, con reazioni umorali fortemente positive, e per averli seguiti con costante e diligente osservazione per lunghi periodi di tempo, credo che mi diano la possibilità di apportare all'argomento, con il presente lavoro, il contributo di un giudizio sereno e concreto.

Il primo quesito trova risposta poco soddisfacente all'esame dei casi da me trattati. Il caso n. 1, una infezione luetica recente, dalla introduzione di gr. 6,20 di arsenobenzolo associato ad epatoamine, dopo un mese e più di osservazione, ottiene soltanto una riduzione numerica delle forme pustolose dell'esantema mentre che, il grosso, costituito dalla eruzione maculo papulosa, rimane pressochè invariato. Stridente contrasto con quanto si è abituati ad osservare: dopo le prime iniezioni di arsenobenzolo in acqua distillata, la scena esantematica cambia rapidamente; la roseola sparisce al primo assalto terapeutico; le papule resistono un poco di più, ma di solito dopo un grammo e mezzo due grammi di arsenobenzolo, si dileguano lasciando, come residuo, solo piccole macchie più o meno pigmentate.

Che cosa potremmo invocare a giustificazione della mancata scomparsa della manifestazione cutanea, nel malato sopradetto? Una arseno-resistenza? Andiamo oltre:

Il secondo caso, osteo-periostite gommosa del femore destro, dopo ben 12 gr. e 70 di neosalvarsan-epatoamine, mostra, come si osserva nelle varie radiografie, di non avere avuto alcun beneficio dell'azione terapeutica specifica dell'arsenobenzolo. Il granuloma sifilitico non scompare come siamo abituati a constatare comunemente ma resiste nel suo aspetto anatomopatologico al fuoco della terapia anche se così intensiva. Abbiamo osservato per 88 giorni il paziente con la speranza che in tale lasso di tempo, la terapia specifica ci fornisce come al solito, la dimostrazione tangente del suo valore. Invece anche qui i risultati terapeutici sono stati quasi nulli. Un miglioramento (vedi lastra n. 4) lo osserviamo più tardi, circa un mese dopo, durante il quale il malato ha fatto per nostro consiglio 30 iniezioni di 2 centigrammi di biioduro di mercurio « pro die ». Che cosa deve essere avvenuto nel malato in parola a spiegazione del successo dell'arsenobenzolo? Dobbiamo anche qui invocare la arseno-resistenza? La giustificazione sarebbe anche questa volta troppo comoda.

Il Collette studiando le così dette sifilidi arseno-resistenti, conclude dicendo che esse, non dipendono da un terreno organico speciale, ma sono sempre conseguenza di un trattamento mal eseguito. L'opinione dell'autore

e condivisa da tutti coloro che si sono occupati dell'argomento: dosi insufficienti di arsenobenzolo, distanze troppo ravvicinate o troppo distanziate tra una iniezione e l'altra, sono di solito le cause che portano il mancato successo all'azione terapeutica specifica dell'arsenobenzolo. Si realizzerebbe quello che del resto è provato sperimentalmente, sulla tripanosomiasi degli animali. Il caso n. 3, nonostante i gr. 10,80 di neo sciolto in epatoamine e gr. 5,10 somministrati dopo poco tempo in acqua distillata, con un totale cioè di gr. 15,90 di arsenobenzolo, segue il suo destino morboso senza che nulla di nuovo possiamo riscontrare in seguito alla cura intensiva: alla regressione spontanea dei segni clinici dei primi giorni segue la lenta miglioria come siamo abituati a vedere in malati del genere anche se trattati con cure specifiche molto blande. Il quarto caso, che abbiamo definito meningo-encefalite luetica per la varietà delle lesioni nervose e le alterazioni del liquor, risente poco o niente, dai gr. 5,10 di neosalvarsan in epatoamine e la risposta si mantiene negativa anche dopo aver somministrato gr. 6,60 di neo sciolto in acqua distillata. Il caso n. 5, una metalue, è stato scelto a bella posta per vedere se la cura intensiva di neo in malati del genere, apportasse il miglioramento che purtroppo non otteniamo con gli arsenobenzoli, secondo il comune metodo di cura.

In pochi giorni, inietto gr. 6,90 di neo. Sciolto in istofano altro tipo di aminoacido, ed il risultato è un peggioramento della disorganizzazione psichica del malato. Il sesto caso, senza particolari riferimenti clinici, si presta poco per un giudizio sulla cura clinica della lues. Il settimo caso: lues, vizio mitralico, senza la presunzione di aspettarci dalla cura antiluetica un miglioramento dello scompenso circolatorio, cosa che del resto non è eccezionale in malati in cui la lues si associa a lesioni cardiache di altra natura, ho voluto riportarlo per lo stato di iperglobulia che abbiamo notato in seguito alla cura arsenicale intensiva.

Concludendo: il primo quesito da me posto di fronte ad una osservazione obbiettiva fa rilevare se non la certezza, data la scarsa casistica, la fondata supposizione di una diminuita azione terapeutica del preparato arsenicale allorchè è sciolto negli aminoacidi. Vediamo che cosa dicono a riguardo gli autori che mi hanno preceduto. Rebaudi trova ottima l'azione terapeutica. Maderna, parla di nessuna diminuzione dell'efficacia terapeutica. Sebastianelli non tratta, nel suo lavoro l'argomento da me posto a quesito. In generale l'autore tratta infezioni luetiche tardive con scarsi riferimenti clinici; soltanto il caso n. 2, che può considerarsi una lues recente, poichè datava da un anno, trattato allorchè presentava ittero con epatite, ottiene dopo gr. 2,70 di neo epatoamine ripetuto per 4 volte di seguito, a dire dell'autore: ittero attenuato, fegato tornato al normale.

Il caso n. 3 un malato con segni di gastrite luetica (?) riceve gr. 0,90 dell'associazione arsenobenzolo epatoamine per 6 volte ed alla nuova indagine gastroscopica la lesione definita come gastrite luetica rimane immodificata. Ciarrocchi non entra dettagliatamente nella valutazione dell'azione terapeutica, però si domanda se sia proprio il caso di procedere alla somministrazione di dosi così forti di neo, quando ha potuto notare, che, dopo i 7 grammi, insorgono disturbi al malato (cefalea, astenia) ed è sua convinzione che le alti dosi di neo, finiscono per portare all'arseno-resistenza

Robba dichiara che le manifestazioni cliniche dei malati da lui trattati,

guarivano alle prime iniezioni. Anche Esposito risponde favorevolmente al quesito da me posto.

Tranne i casi da me citati, e qualche caso del Sebastianelli parrebbe in linea generale che l'azione terapeutica non venga minorata quando si associano all'arsenobenzolo le epatoamine.

Pur non mettendo in dubbio quanto gli Autori che mi hanno preceduto affermano a riguardo, ho il dovere di insistere sulla mia fondata impressione che mette in grave dubbio invece, l'efficienza delle proprietà terapeutiche dell'arsenobenzolo allorchè è associato alla soluzione di epatoamine.

Gli Autori su riportati, trattano in genere malati di ambulatori con manifestazioni di lues recente. È noto quanto fallace possa essere un giudizio sulla maggiore o minore bontà di un preparato antiluetico verso le manifestazioni cliniche della lues primaria; quando solo si pensi che tali manifestazioni, regrediscono spontaneamente e sono particolarmente sensibili a qualsiasi terapia ove sia rappresentato il trinomio spirillicida: mercurio, arsenico, bismuto.

L'aver constatato la regressione delle manifestazioni primarie della lues in seguito alla somministrazione delle forti dosi di arsenobenzolo epatoamine, non può forse far sorgere il sospetto che il miglioramento delle manifestazioni cliniche, sia devoluto alla sola azione dell'arsenico (si ricordi che gli arsenobenzoli ne contengono il 20 %), senza che per tanto si sia raggiunta l'azione chemioterapica specifica che gli arsenobenzoli ci forniscono nella cura della infezione luetica? Una conferma alla mia supposizione l'abbiamo nel riscontro dei testi umorali. Il responso al mio secondo quesito: « quali modificazioni subissero le prove sierologiche in seguito alla cura arsenobenzoli epatomine » è unanime o quasi nel riconoscere che, l'associazione consigliata dal Rebaudi ha scarsa se non nulla azione modificatrice, sui testi che usiamo per svelare la presenza della infezione sifilitica.

I miei sette casi, di fronte alle generosi dosi di arsenobenzolo, presentano le prove sierologiche costantemente positive. Il caso n. 6 soltanto, che prima di essere da me trattato aveva già praticato una serie di otto iniezioni di arsenobenzolo in acqua distillata, presenta immutata la positività delle reazioni sierologiche dopo gr. 8,50 di neo in epatoamine, mentre ottiene lieve riduzione della positività della reazione R. W., dopo altri gr. 4,75 di neo ed epatoamine a cui venivano alternate 11 iniezioni di biioduro di mercurio. Nel sospetto che, come spesso accade, le modificazioni dei testi umorali avvenissero dopo qualche tempo dalla cura, ho trattenuto i malati per lunghi periodi di tempo senza pertanto osservare alcuna modificazione. Maderna dice a riguardo: « agli infermi di tutti e tre i gruppi fu ripetuto dopo la cura, la siero reazione di Wassermann e le reazioni di Meinicke e di Saks Georgi e notammo che, se in alcuni casi si riscontrava una sensibile modificazione, in altri le reazioni si presentavano questa seconda volta, di una positività maggiore di quella ottenuta prima di iniziare la cura. Sebastianelli dei dieci casi riportati, in due soli, parla di reazione Wassermann negativa. Il primo si tratta di un malato a cui era stata praticata una serie completa di neo fino alla dose di gr. 0,90 in acqua distillata ed a cui in seguito venivano praticate 6 iniezioni di gr. 0,90 di neo. in epatoamine; l'altro, un malato a cui erano stati introdotti circa tre grammi di neo. ripetuto per ben 6 volte. Gli altri casi del Sebastianelli o sono dichiarati Was-

sermann costantemente positive o le reazioni umorali non vengono riportate. Ciarrocchi dice, che le reazioni sierologiche subivano soltanto lievi modificazioni, scomparendo la positività in un solo caso dei 25 trattati. Il Robba su 41 casi con Wassermann fortemente positiva ottiene un miglioramento in 28 casi. Esposito dice: « le manifestazioni sierologiche in seguito al trattamento intensivo dimostrano di non modificarsi affatto o al massimo solo parzialmente ».

Tale constatazione, ha riscontro con quanto avviene con il comune metodo di terapia antiluetica? In una recente statistica Cannon su 434 casi di sifilide primaria e secondaria trattata con un massimo di gr. 4 di arsenobenzoli, ottiene una negatività dei testi umorali nel 68 % dei malati trattati, positività incompleta nel 17 e 2 %, positività persistente nel 14 %. Se l'associazione arsenobenzoli-epatoamine, così generosamente somministrata, avesse seguito un criterio anche approssimativo di proporzione, la positività delle reazioni umorali sarebbe dovuta essere nei nostri malati pressochè nulla. Come spiegano gli Autori che si sono occupati dell'argomento e che hanno definita ottima l'azione terapeutica della nuova associazione, questa discordanza, anche da loro riscontrata, tra l'efficienza sulla cura delle manifestazioni cliniche della lues e la deficienza sulla cura delle manifestazioni umorali? Non credono che la mia supposizione di una minorata azione terapeutica possa divenire una certezza di fronte al fatto che le reazioni sierologiche rimangono costantemente positive, dopo diversi grammi di neosalvarsan-epatoamine e lunghi periodi di osservazione? Dopo le generose quantità di arsenobenzolo in epatoamine, ho trattato la maggior parte dei malati con dosi anche abbondanti di arsenobenzolo sciolto in acqua distillata e per quanto abbia insistitito ed abbia prolungato l'osservazione come per il caso n. 2, ho dovuto constatare che anche dopo l'uso del comune metodo terapeutico, le reazioni umorali persistevano costantemente positive. Che cosa è avvenuto in seguito alla cospicua quantità di arsenico somministrato? Sono divenuti questi pazienti degli arsenofagi, come i montanari della Stiria e del Tirolo di buona memoria? Si è creato veramente uno stato di arsenoresistenza con irriducibilità delle reazioni umorali come è opinione del Ciarrocchi? Una terapia che inducesse una irriducibilità delle reazioni sierologiche, anche se dimostrasse sorprendenti effetti terapeutici sulle manifestazioni cliniche, non sarebbe conveniente sostituirla a quelle che attualmente usiamo. Le reazioni sierologiche nel caso della sifilide, malattia così poliedrica nella sintomatologia e nel decorso, segnano il passo sullo stato della infezione e la maggior parte delle volte è soltanto in esse che il medico trova la guida per il procedimento terapeutico. Se il mio sospetto divenisse realtà non sarebbe più neppure il caso di insistere sull'argomento, dovendo considerare il metodo consigliato dal Rebaudi inutile se non dannoso ai fini terapeutici.

Il terzo quesito: « quale il grado di tolleranza dell'associazione terapeutica arsenobenzolo ed epatoamine », ha poca importanza quando, rispondendo alle mie prime due domande, si possa anche lontanamente intravedere una minorata stabilità dei fondamentali pilastri della terapia arsenobenzolica. Mi domando che cosa possa importare se alcuno dimostri che associando una certa sostanza all'arsenobenzolo, aumenti la tolleranza dei preparati arsenicali, quando almeno di pari passo, mi sorga il sospetto che

la presenza della sostanza consigliata, venga a diminuire se non a rendere nulla l'azione terapeutica dell'arsenobenzolo. Ma poichè mi sono proposto di indagare fino in fondo la utilità del consiglio terapeutico del Rebaudi, vediamo come si può rispondere al terzo quesito.

I casi da me trattati hanno tollerato bene le alte dosi di arsenico soltanto nel primo periodo di cura, poichè, in periodi successivi vedi caso n. 2, caso n. 6, caso n. 7, comparivano disturbi passeggeri sì, ma del resto non inferiori a quelli che comunemente vediamo avvenire in alcuni malati quando somministriamo loro il preparato arsenicale organico per endovena. Tre casi su sette riportati, è una discreta percentuale di intolleranza agli arsenobenzoli.

Maderna, su sei infermi già sottoposti precedentemente a cure arsenobenzoliche e non tollerate per la comparsa di reazioni febbrili o di crisi nitritoidi, dice che ripetendo l'arseno-benzolo con l'associazione delle epatoamine, non ebbe a riscontrare quei fenomeni di intolleranza prima notati. È da precisare che le dosi furono al massimo di gr. 0,60 e la distanza tra una dose e l'altra fu di quattro giorni di distanza, media, abitualmente usata. Sebastianelli mentre si dichiara d'accordo con il Maderna, rileva nel suo lavoro, casi di intolleranza (vedi 3° caso) in cui i disturbi che il paziente presentava con le iniezioni di neo in acqua distillata, si presentavano anche se le iniezioni praticate con neo. ed epatoamine; ed il 5° caso in cui, mentre non si parla di precedente intolleranza, dopo la nuova associazione, si accusa da parte del malato la presenza di dolori addominali, ecc. Gli altri casi, tranne il sesto, non hanno precedenti di intolleranza agli arsenobenzoli quindi non potremmo chiamarli a dimostrarci, di essersi avvantaggiati nella tolleranza, dalla nuova associazione terapeutica; soltanto il sesto caso, una lues antica già curata dall'autore con neo sciolto in acqua distillata, tiptofano, istidina, acido dieidrocolico, non presenta i disturbi consistenti in tremore, vivo malessere generale, che aveva costantemente presentato precedentemente. Ciarrocchi dice che, sui 25 pazienti trattati, ha notato crisi nitritoidi più o meno gravi tanto da dover sospendere la cura e di aver notato che, oltre i 7 gr. di neo, i pazienti accusavano cefalea intensa, astenia. Il Robba trova anche una buona percentuale di intolleranza alla nuova associazione terapeutica; infatti di 15 casi di lues recente, mai trattata, trova in 12 la cura bene sopportabile, in 2 casi la intolleranza assoluta. In un gruppo di 7 casi di intolleranza precedentemente accertata, tre soli sopportano la cura arsenobenzoli e epatoamine. Porta inoltre sei casi di intolleranza assoluta per il neosalvarsan, anche e pur nonostante l'associazione delle epatoamine. Esposito conferma le osservazioni del Robba quando dice: « Non si può escludere a priori la scomparsa delle manifestazioni di intolleranza » e conclude dicendo: « vi sono casi nei quali non si può far tollerare il preparato neanche se associato alle epatoamine od al dreidrocolato di sodio.

A me pare che anche questo terzo quesito che per il Rebaudi sarebbe dovuto essere il più favorevole trova, nell'indagine obbiettiva, una risposta che costituisce una presa di posizione nettamente contraria all'affermazione della maggiore tolleranza dell'associazione arsenobenzoli-epatoamine.

***

Il consiglio di associare agli arsenobenzoli sostanze varie, si ispira, come abbiamo visto, al concetto di eliminare l'arseno-intolleranza. Non credo per-

ciò superfluo, dopo le osservazioni fatte sul dubbio risultato ed, almeno per mio conto, non provata utilità dell'associazione arsenobenzoli-epatoamine, di esaminare lo stato attuale della arseno-intolleranza, di fronte al perfezionamento che con l'andare degli anni è stato apportato ai preparati arsenicali organici.

Una volta, quando si doveva procedere alla iniezione endovenosa di un preparato arsenicale organico, era un avvenimento: malato purgato, tenuto a digiuno per diverse ore, in riposo assoluto a letto prima e dopo l'iniezione; fiale di adrenalina e di cloruro di calcio, pronte; qualche collega, molto prudentemente, arrivava persino a farsi rilasciare dal paziente, una dichiarazione, a scanso di qualsiasi responsabilità sulle eventuali complicazioni che potessero sopraggiungere in seguito alla iniezione endovenosa.

Oggi, tutto questo, non è che un ricordo: le iniezioni di arsenobenzolo, si fanno a tutte le ore, ambulatoriamente, spesse volte dopo che il malato ha mangiato, eppure episodi clamorosi, non se ne ascoltano. Di fronte a tale constatazione, bisognerebbe logicamente concludere che i preparati arsenobenzolici di cui oggi noi ci serviamo, sono nella grande maggioranza delle volte, ottimamente tollerati e che il loro uso non offre alcun serio pericolo. Infatti, le paurose crisi nitritoidi, l'atrofia gialla acuta del fegato, con le altre gravi complicazioni, possono considerarsi rare di fronte alla enorme diffusione della terapia arsenobenzolica. In genere i disturbi accusati oggi dai malati, son di lieve entità e facilmente evitabili con l'appropriata regolazione delle dosi e del tempo di somministrazione dei preparati arsenicali. A riguardo dobbiamo anche tenere presente che vi sono soggetti che per ragioni non facilmente spiegabili, presentano reazioni a qualsiasi tipo di iniezione endovenosa anche se di gluconato di calcio, il tutore dei disturbi del genere.

Sulla diffusa credenza dell'azione nociva che l'arsenobenzolo apporta al fegato, la letteratura di questi ultimi anni riporta diversi lavori, che starebbero a dimostrare il contrario. Citerò per es. un lavoro del Mac Cormac: l'autore segue 56 malati a cui in due anni e mezzo somministra quantità diverse di arsenobenzoli fino a gr. 21, ed a cui, prima, durante e dopo la somministrazione dei preparati arsenicali, per lunghi periodi di osservazione, esplora con i vari metodi in uso, la funzionalità epatica. Tali prove, a dire dell'autore, furono completamente negative in 54 casi; in due soli notò minime alterazioni della funzione epatica riferibili ad alterazioni già esistenti prima del trattamento. Attribuisce alla spirocheta la causa della epatite, epatite che, anche se accompagnata da ittero, scompare completamente se si intensifica l'apporto terapeutico di arseno-benzolo. Quanto l'A. dice in questa ultima parte fa riscontro con un caso capitato al prof. Giovanni Antonelli (a cui porgo ringraziamento per la notizia fornitami). Si trattava di una signora affetta da lues recente, la quale dopo poche iniezioni di mercurio, aveva presentato un ittero intenso con epatomegalia, quadro che aveva indotto il medico curante ad interrompere qualsiasi cura antiluetica. L'Antonelli, chiamato a consulto, assumendosi completamente la responsabilità consigliò di sottoporre la paziente a cura arseno-benzolica, il cui risultato fu la scomparsa dell'ittero e della epatomegalia con guarigione clinica della malata. Un caso del genere capitò nella corsia Genga di S. Spirito, diretta dal prof. Lucherini anche allo scrivente: un giovane di 24 anni aveva contratto

sifiloma iniziale del glande, due mesi prima di capitare all'osservazione, ed aveva avuto due iniezioni di Neosalvarsan per endovena. Sospesa la cura per qualche giorno, aveva incominciato ad avvertire inappetenza, bruciori all'epigastrio, più tardi ittero.

Obbiettivamente, oltre un ittero generalizzato con acolia delle fecce, coluria, si notava modica epato-splenomegalia. La reazione di Wassermann e del Citocol erano positive con tre + + +. Furono somministrati gr. 5 di neosalvarsan sciolti in acqua distillata per endovena a dosi progressive, ed il risultato fu la scomparsa dell'ittero e dell'epato-splenomegalia, con reazione Wassermann negativa dopo 50 giorni di degenza in ospedale.

Constatazioni del genere scuotono notevolmente il luogo comune che si legge e si sente ripetere spesso: la malefica azione degli arseno benzoli sul fegato; anzi starebbero a dimostrare perfettamente il contrario confermando d'altra parte quale meravigliosa e tuttaffatto insperata azione terapeutica possa il medico richiedere dai preparati arsenobenzolici oggi in uso. Forse dobbiamo confessare che molti luoghi comuni andrebbero sottoposti ad una severa revisione. Spesso ereditiamo principi, opinioni di patologia e di clinica, che si tramandano di generazione in generazione di medici, senza che siano stati severamente controllati. La fallace credenza mette radici profonde che non si asportano tanto facilmente neanche con le forze innovatrici delle conquiste scientifiche moderne. Potrebbe essere il caso dei preparati arsenobenzolici su cui grava ancora l'onta del passato ed a poco vale la constatazione del largo uso che di essi si fa oggi, senza alcuna complicazione.

Se si entra in tale ordine di idee, non mi pare sia proprio necessario di andare alla ricerca di associazioni terapeutiche che oltre tutto dobbiamo francamente riconoscere si innalzano su ipotesi per niente dimostrate vere da un controllo scientifico e pratico. Che cosa accade allorchè si scioglie l'arsenobenzolo nella soluzione di epatoamine che per quanto si legge sulla scatola del preparato della Ditta Vecchi e Piam che la prepara, ha un Ph di 2,5?

Dobbiamo ricordare che tra le tante ipotesi invocate per spiegare la causa di intolleranza agli arsenobenzoli, si è parlato dell'uso dell'acqua distillata non priva completamente di sali; si è invocata la presenza di impurità nel vetro dell'ampolla che contiene l'arsenobenzolo. Sappiamo inoltre quali modificazioni avvengono allorchè sostituiamo radicali acidi di sostanze, con radicali basici: a volte trasformazione completa delle varie proprietà della sostanza originaria. Chi può dunque escludere *a priori* il sospetto che l'apporto di un liquido così fortemente acido, non possa modificare in qualche modo la formula strutturale del neosalvarsan? Per quanto mi risulti, non sono mai state fatte ricerche atte a dimostrare la conservata integrità del preparato arsenobenzolico anche se sciolto in soluzioni fortemente acide.

Recentemente, con un'altro metodo consigliato per ovviare all'intolleranza del neoiacol, sciogliendolo nello stabisol (soluzione di benzoato di sodio ed esametilentetramina) l'autore, il Gazzani, si preoccupa di osservare l'innocuità della soluzione, l'azione antiflocculante, l'azione solubilizzante, antitossica, tutte ottime ricerche, ma quali investigazioni compie l'autore, per stabilire che l'associazione non modifica in qualche modo l'azione terapeutica del neoiacol? Il poter dire, come fa l'autore, che un animale di esperimento tolleri una dose di neoiacol superiore alla dose media, quando ad essa si associ un'altra sostanza, è proprio la dimostrazione che, con il diminuito po-

tere tossico organotropo, sia aumentato o per lo meno rimasto integro, il potere parassitropo del medicamento?

Noi abbiamo vari mezzi per stabilire l'azione terapeutica degli arsenobenzoli: trattamento di scimmie antropomorfe infette da lues; azione dei preparati sulla cheratite ed orchite sperimentale del coniglio: azione sulle febbri ricorrenti del topo e del ratto infette con inoculazione della spirocheta di Obermeier; azione sulla tripanosomiasi degli animali; azione sulla infezione spirillare dei polli con spirocheta gallinarum.

Perchè prima di sottoporre l'organismo umano alle nuove associazioni terapeutiche non si è proceduto ad un severo controllo sperimentale che assodasse l'inalterata azione del medicamento arsenobenzolico allorchè è associato con le sostanze consigliate? Se con facile entusiasmo spesso si prende per oro colato quanto ci si somministra in varie pubblicazioni, spesso si cade nell'errore, col pericolo di ritornare all'empirismo, di retrocedere di fronte a grandi progressi che, come nel caso della chemioterapia, sono sintesi di geniali studi e di pazienti osservazioni sperimentali.

Conclusioni.

I casi da me trattati fanno sorgere il fondato sospetto, che l'associazione arsenobenzoli epatoamine, attenui se non sopprima addirittura l'azione terapeutica specifica del preparato arsenicale organico.

Tale asserzione è convalidata, oltre che da una scarsa modificazione della sintomatologia morbosa del malato trattato, dalla persistenza, dopo generosi dosi di arsenobenzoli, della positività delle reazioni umorali, come se si venisse a creare una arseno resistenza con irriducibilità delle reazioni umorali.

I disturbi così detti di intolleranza agli arsenobenzoli permangono, nonostante l'uso dell'associazione terapeutica creata, a dire dell'autore, a bella posta per ovviare ai disturbi stessi.

Lo sguardo di assieme nell'uso delle associazioni di sostanze varie agli arsenobenzoli, induce il medico a ben riflettere, prima di sottoporre i pazienti a terapie modificate senza un severo controllo clinico e sperimentale.

Gli arsenobenzoli di uso corrente, resi pressochè atossici nelle nuove formule chimiche, costituiscono un formidabile e maneggevole mezzo terapeutico contro l'infezione sifilitica nelle manifestazioni cliniche, sierologiche ed anatomo-patologiche, sempre però che l'uso di esso, sia fatto con illuminato senso clinico.

RIASSUNTO.

L'autore dopo una rapida cronistoria sulla chemioterapia arsenicale, riporta i vari metodi consigliati per eliminare l'arsenointolleranza.

Esperimenta un nuovo metodo consigliato dal Rebaudi, l'associazione arsenobenzoli-epatoamine, su sette malati affetti da lues recente o tardiva.

La risposta ai quesiti: quale l'efficenza terapeutica sulle manifestazioni cliniche e sierologiche della infezione luetica, quale il grado di tolleranza dell'associazione Rebaudi, è pressocchè negativa, nei casi trattati dall'Autore.

Riportandosi ai lavori già comparsi sull'argomento, fa risaltare il contrasto esistente tra l'asserzione degli Autori, sulla bontà terapeutica dell'asso-

ciazione Rebaudi, e la loro quasi unanime constatazione, della persistenza, nei malati trattati, della positività sierologica, nonchè, in percentuale abbastanza alta, delle manifestazioni di arsenointolleranza.

Discute l'importanza di tale contrasto, domandandosi se esso, oltre a dimostrare non esatta l'affermazione che con il trattamento Rebaudi, si ottenga la scomparsa dell'arseno-intolleranza, non possa indurre l'osservatore al sospetto che l'arsenobenzolo sciolto nella soluzione di epatoamine [soluz. fortemente acida (Ph = 2,5)] venga modificato nell'azione chemioterapica specifica e si crei, nell'organismo trattato, uno stato di arsenoresistenza, con irriducibilità delle reazioni umorali.

Tratta in ultimo, l'argomento della arsenointolleranza, dimostrando quanto sia oppugnabile, di fronte all'odierno perfezionamento dei preparati arsenicali organici, il vecchio luogo comune che gli arsenobenzoli siano nocivi sulla funzione epatica.

BIBLIOGRAFIA.

Rebaudi. *Un nuovo metodo profilattico contro l'intolleranza da arsenobenzolo.* Riforma medica, 1933, n. 15.

Maderna. *Le epatoamine nella intolleranza da arsenobenzolo.* Riforma medica, 1934, n. 17.

Sebastianelli. *Su un metodo per evitare l'intolleranza a dosi fortissime e ravvicinate di Salvarsanici.* Policlinico, Sezione Pratica, n. 24, 1935.

Ciarrocchi. *Le epatoamine nell'intolleranza da arsenobenzoli.* IX Congresso Internaz. Dermat. Sifilagr., Budapest, 1935.

Robba. *Osservazioni sulla cura intensiva cogli arsenobenzoli addizionati agli aminoacidi di fegato ed al deistrocolato di sodio.* Bollettino Sezione Tre Venezie (Società Ital. Dermat., 1936). Rinnovamento medico, a. XIII, n. 2.

Esposito. *Le aminoepatiche nella profilassi degli accidenti da arsenobenzolo.* Giorn. Ital. di Malt. esotiche e tropicicali ed igiene coloniale). Rinnovamento medico di Napoli, 1936, n. 9 ed 11.

Benech. *Prophylaxie des accidents dus aux Arsenobenzenes.*

José Miguens. *Trois cas de mort par le Salvarsan.*

Id. *Etude Clinique et anatomo phatologique.* Coimbra, 1922.

Mac Cormac. *An investigation into the effects o fthe Arsenobensol treatment of Sjphilis on liver function.* British Médical Giornal, dicembre 12, 1929.

René Collette. Thèse pour le doctorat de médicine, Paris, 1923. *Le sifilidi arsenoresistenti.*

Vera Petrovich. *Etude experimentale de l'activité spirillicide comparée de l'arsenic, du bismuth, du mercure e de l'iode.* Paris, Editions Medicales, 1925.

Andhanbuch. Chemioterapie.

Rich A. R. Chesney A. M. and Turner T. *Experiments demonstrating that acquired immunity in Syphilis is not dependent upon Allergic Inflammation.* Bull. J. A. Hosp., 52, 179, 1933.

Kolle W. and Evers F. *Experimentelle Studien über Syphilis und Rekurens Spirochätose.* Deut. Med. Woch., 50, 1935, 1924.

Lacke G. C. and Borjant K. K. *Experimental Siphilis. Lymph Gland transfer Method of Determining Human infection with Palidum.* Not. inst. Health Bull. n. 157, a. 1930.

Gazzani. Terapia. Pubblicazione dell'I. S. M., novembre 1937.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Ottobre 1938 - XVI Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Ricerche cliniche sul metabolismo dell'acido urico. Metabolismo dell'acido urico e fegato.

(Comportamento della curva uricoemica da iniezione endovenosa di acido urico e della uricuria in alcuni epatopazienti).

Dott. I. DI MARCO e Dott. F. MARCONI
assistenti volontari.

INTRODUZIONE.

Per quanto questo problema di grande importanza scientifica e pratica da tempo si sia imposto a fisiologi e patologi, non possiamo dire tuttavia di averne ancora una soluzione univoca e soddisfacente. È noto che il metabolismo purinico degli animali differisce in parte da quello dell'uomo che a noi interessa. Ciò rende impossibile di trasportare nella fisiopatologia umana le acquisizioni della fisiopatologia comparata. e circoscrive il campo delle ricerche entro i limiti, necessariamente angusti, della sperimentazione sull'uomo.

La parte che ha il fegato nel ricambio purinico degli animali è stata dimostrata dalle prove classiche di Minkowski, Pawlow, Abderhaldem, ecc.

Negli uccelli e nei rettili il fegato è sede dei processi di sintesi in acido

urico dei cataboliti azotati, rappresentando l'acido urico in questi animali il prodotto terminale di tutto il ricambio proteico.

In quasi tutti gli animali, eccetto, secondo alcuni AA., l'uomo, alcune scimmie antropomorfe, i cani dalmati, il ratto albino ecc., il fegato è il centro principale ove a mezzo di speciali fermenti (uricasi, urico-ossidasi) l'acido urico viene ossidato con formazione di allantoina, urea ed altre sostanze ancora poco note.

Sull'argomento esistono numerosi lavori con risultati dimostrativi ed inequivocabili. Ne ricorderemo i più recenti. Perroncito (1) ha trovato nei cani costantemente iperuricoemia sia in seguito all'ablazione del fegato, sia legando incompletamente la cava tra fegato e diaframma, in modo da ottenere un ostacolo alla circolazione venosa sovraepatica. Successivamente (2) ha potuto dimostrare che l'estirpazione del fegato determina diminuzione dell'azotemia ed aumento della uricoemia. Egli conchiude ammettendo che il fegato sia l'unica sede della formazione dell'urea e la principale della uricolisi.

Chauffard (3) facendo dei prelievi di sangue contemporaneamente dalla vena porta e dalle sopraepatiche di cani in periodo digestivo e sottomessi a regimi varii ha trovato che una parte più o meno notevole dei corpi purinici apportati dalla vena porta è ritenuta dal parenchima epatico. Il fegato avrebbe il ruolo di organo regolatore impedendo il passaggio nel sangue di un eccesso di acido urico di origine alimentare.

Bollmann Jesse e Franck C. Mann (4) estirpando a poco a poco il fegato di cani con fistola di Eck, tenuti ad una dieta opportuna, hanno visto che somministrando 175 g. di pancreas si ha una eliminazione di mg. 600-900 di acido urico, mentre in animali controllo nelle stesse condizioni di alimentazione l'eliminazione in media è di mg. 120. In genere l'uricuria è tanto più elevata quanto più fegato è stato asportato. D'altra parte per l'aumento in altri tessuti della formazione di acido urico negli animali privi di fegato non c'è nulla che parli, per converso l'eliminazione invariata di creatina e creatinina depone in senso opposto.

Gremels e Bodo (5) facendo circolare attraverso il fegato del sangue contenente una quantità nota di acido urico, hanno trovato che subito dopo superata la barriera epatica l'uricemia risulta abbassata di circa 1/4.

La Franca (6) pensa che questo processo di fissazione da parte del fegato sia in certo modo reversibile, dato che irrorando l'organo prima con una soluzione nota di urato di sodio e facendovi poi passare un liquido privo di urati è possibile ritrovare in questo parte dell'urato che era stato assorbito prima.

Per l'uomo i pareri sono profondamente divergenti.

Alcuni autori, fra cui Thannhauser e Gudzent, sono decisamente contrari ad ammettere che processi uricolitici avvengano nell'organismo umano ad attribuire al fegato una notevole funzione nel metabolismo dell'acido urico.

Altri AA. di non minore autorità dei primi, sulla base di precise esperienze e tenendo conto di tutte le possibili cause di errore hanno potuto viceversa comprovare l'uricolisi nell'uomo ed attribuire così alla nostra più grande ghiandola un ruolo importante nel metabolismo dei nucleo-proteidi.

Franck e Schittenhelm (7) per primi riferirono che l'acido urico viene

in parte degradato fino allo stato di urea. Dopo carico perorale di acido nucleinico essi trovarono infatti che il deficit dell'acido urico totale era ritrovato in azoto ureico.

Levene e Kristeller (8) confermarono questi risultati: « The principal form in wich the nitrogenus products of nucleic acid finally reapper in the urine seems to be urea ».

Degne di particolare menzione sono le esperienze di M. Ascoli e Izar dalle quali risulta che una poltiglia di fegato è capace di distruggere in presenza di ossigeno una certa quantità di acido urico.

Folin e collaboratori (9) nel 1924 dimostravano che nell'uomo sano e perfino gottoso avvengono processi uricolitici. Successivamente Rother (10) su una poltiglia di tessuti umani (muscolo, rene, fegato) mescolata con tamponi di fosfati (ph 7) coll'aggiunta di una soluzione nota di acido urico è pervenuto a risultati identici.

Valenti, servendosi di pezzi di muscolo di uomo prelevati nel corso di operazioni chirurgiche ne dimostrò brillantemente le proprietà uricolitiche, osservando fra l'altro che queste si vanno attenuando con l'età del soggetto fino a scomparire nella tarda vecchiaia. Ciò spiegherebbe appunto, secondo l'autore, la frequenza delle manifestazioni uricoemiche negli adulti e nei vecchi, mentre i bambini ne sono relativamente esenti.

Accanto a queste prove di laboratorio intese a dimostrare l'uricolisi nell'uomo meritano di essere qui ricordate alcune considerazioni che a questo proposito fa Chrometzka (11), che per quanto teoriche, hanno, a nostro avviso, molto valore. Bisogna dire che noi abbiamo una concezione sbagliata pensando che la distruzione dell'acido urico nell'uomo debba avvenire alla stessa guisa che negli animali. Dal punto di vista filogenetico è perfettamente comprensibile che l'uomo debba disporre di poteri fermentativi più differenziati e perfetti. Man mano che si sale nella scala zoologica, dagli anfibi, rettili ed uccelli che non ossidano l'acido urico, ai carnivori che ne possono distruggere delle grandi quantità, si vede come questi poteri ossidativi si vadano perfezionando. Sarebbe così un controsenso ed avrebbe il significato di un regresso nel senso filogenetico se nell'uomo la capacità uricolitica fosse venuta improvvisamente a mancare. È più logico invece pensare che sviluppo e differenziazione siano progredite, acquistando le scimmie superiori ed anche l'uomo il potere di distruggere l'allantoina.

Abbiamo visto che per la dimostrazione della uricolisi in vitro gli AA si sono principalmente valsi del tessuto epatico. Esistono per altro numerose esperienze nelle quali il fegato umano è stato cimentato nella sua integrità anatomica e funzionale.

Paroulek (12) ha tenuto dei soggetti che dovevano essere sottoposti a laparatomia esplorativa ad una dieta apurinica fino a raggiungere una uricuria quantitativamente quasi costante. Nel giorno dell'operazione egli ha introdotto una sonda in duodeno e dopo aperto l'addome ha fatto contemporaneamente dei prelevamenti di bile e di sangue per dosarvi l'acido urico. Successivamente ha iniettato nella vena-porta un grammo di acido urico e poscia ha prelevato altri campioni di bile e di sangue. Tenendo anche conto dell'uricuria delle 24 ore egli ha potuto dimostrare che il fegato in queste condizioni trattiene quasi tutto l'acido urico iniettato nella porta. Infatti il tasso di acido urico della bile, del sangue e dell'urina si modifica di poco.

Il fegato oltre ad arrestare, ed eventualmente distruggere, parte dell'acido urico endogeno ed esogeno ne elimina colla bile una certa quantità (frazione enterotropa). Lo ha dimostrato già Galdi nel 1905 ed in seguito Brugsch e Rother, Kürti, ecc.

L'eliminazione enterotropa in condizioni particolari (gotta, nefropatie, ecc.) può essere notevolmente esaltata, assumendo così il fegato rispetto al rene la funzione di organo escretore vicariante ed assicurando in certo qual modo il mantenimento dell'equilibrio chimico dell'organismo.

Malgrado il numero veramente ragguardevole e la serietà di queste ricerche, così ricche di risultati positivi, nel campo della fisiologia, lo studio del metabolismo dell'acido urico nelle malattie del fegato non è stato sufficientemente approfondito. Lo scetticismo da cui ancora sono pervasi molti clinici riguardo all'importanza del fegato nel metabolismo dei nucleo-proteidi deriva dall'assioma, oggi superato, di Garrod, secondo il quale il rene soltanto può eliminare l'acido urico, termine ultimo del nostro ricambio purinico. La ricerca scientifica ha risentito indubbiamente di questo scetticismo se solo pochi autori si sono occupati, e non sempre con metodi adeguati, dell'argomento.

Ricerche sistematiche sulla uricoemia degli epatopazienti sono state instituite per prima da Boulud e Greene che non hanno riscontrato delle deviazioni tipiche.

Cassano (13) in nove epato-pazienti ha riscontrato un tasso uricoemico più elevato della media normale; per quanto tale aumento di acido urico circolante nel sangue sia stato molto sensibile solo in alcuni casi. In quasi tutte le osservazioni l'eliminazione urinaria era fortemente aumentata.

Czoniczer (14) viceversa ha trovato che l'uricoemia nelle malattie del fegato è spesso subnormale, mentre l'escrezione urinaria dell'acido urico endogeno è aumentata anche quando l'uricoemia è subnormale.

Scherk (15) su 20 casi di malattia di fegato ne ha trovati 13 che presentavano un notevole aumento del tasso uricoemico, ed in un caso di cirrosi epatica con funzionalità renale integra registrò perfino mg. 11,6 %.

Usseglio e Anglesio (16) sull'osservazione di nove epatopazienti tenuti a dieta apurinica hanno potuto stabilire che nei casi di ostacolo completo al deflusso della bile, l'uricoemia e l'uricuria si mantengono nei limiti normali, nei casi di ittero catarrale tanto l'uricoemia che l'uricuria sono notevolmente superiori ai valori endogeni normali.

Anche Messina (17) ha notato in questi ammalati deviazioni funzionali notevoli a carico della desaminazione e del ricambio purinico.

Labbé, Violle e Nepveux (18), trovano una certa somiglianza fra i disturbi del metabolismo purinico dei cirrotici e quelli dei gottosi.

***

Dai risultati di queste ricerche, non certo prive di interesse, non si può trarre un qualsiasi giudizio definitivo. Per quanto riguarda l'uricemia non si ha un comportamento caratteristico, i dati sono sconcordanti; l'uricuria invece, nei casi di lesioni gravi ed estese del fegato, sembra costantemente aumentata.

Il quesito pertanto resta ancora aperto.

Pur convenendo nel fatto che l'esperimento clinico non possa avere mai il significato ed il valore dell'esperimento fisiologico, poichè nella clinica le condizioni funzionali ed anatomiche sono estremamente mutevoli da soggetto a soggetto, dobbiamo tuttavia avvertire che quasi tutti i metodi fin qui seguiti per questa indagine non sono stati adeguati allo scopo.

È intuitivo infatti che dai valori uricoemici a digiuno, isolati, nulla si possa dedurre sulla eventuale compartecipazione del fegato al complesso sistema che presiede al metabolismo purinico. Un paragone si può fare. Il tasso glicemico a digiuno di un epatico non ha niente di fondamentalmente caratteristico, nè ci lascia intravedere la notevole azione che ha il fegato nel metabolismo idrocarbonato; ciò che invece ci rivela la curva glicemica dopo somministrazioni di 50-100 g. di glucosio. Chi solo sulla base di una uricoemia normale o quasi negli epato-pazienti si sentisse autorizzato a negare questa compartecipazione del fegato nel metabolismo purinico, mostrerebbe di non avere compreso l'essenza dei metodi di esplorazione funzionale attualmente in uso in fisiologia. D'altra parte sono proprio questi metodi « dinamici » di ricerca che trovano sempre più posto anche nella clinica per l'apprezzamento degli stati patologici. Con essi non si studiano le funzioni dell'organismo allo stato di riposo, come si faceva prima, ma nella loro dinamica, nello stato di lavoro. I risultati tanto più fedeli ed esatti li giustificano pienamente.

Scopo, tecnica e andamento degli esperimenti.

Scopo di questo lavoro è stato appunto di cercare di definire in base al comportamento dell'uricuria e della curva uricoemica da iniezione endovenosa di acido urico in soggetti in varii stadii di insufficienza epatica, l'eventuale azione del fegato nel metabolismo dell'acido urico.

Abbiamo preferito il metodo consigliato dal Koehler che avendo al suo attivo una base sperimentale ci offriva le opportune garanzie.

Abbiamo scartato per le nostre prove di carico la via enterale, con somministrazione di un pasto ricco di purine (timo), che pure rappresenterebbe la via fisiologica, per ragioni ovvie; in primo luogo perchè la normale digestione e quindi l'assorbimento di queste sostanze richiede sempre delle buone condizioni di funzionalità dell'apparato digerente, il che non si dava nella maggior parte dei nostri soggetti, nè era possibile somministrare per os dell'acido urico in sostanza sapendo dagli studi di Rosenfeld (19) e di Lucke (20) che questo difficilmente viene assorbito; secondariamente perchè in alcuni dei nostri ammalati (cirrotici) dominava il fattore stasi portale. Le nostre esperienze sono state condotte su sei soggetti sani per controllo, e su un gruppo di ventisette pazienti affetti da malattie epatiche più o meno estese e di diversa gravità. Tra esse figurano: la calcolosi occlusiva del coledoco, l'epatite catarrale, gli ascessi epatici, la ciste di echinococco, l'epatite luetica, la stasi circolatoria, le neoplasie primitive e metastatiche, ed infine la cirrosi epatica. Abbiamo deliberatamente escluso dalla nostra casistica tutti quei casi in cui, per la presenza di segni di compromissione

renale (epatonefriti, ecc.) come albuminuria, cilindruria, azotemia alta ecc., poteva apparire legittimo il sospetto di una interferenza dei fattori renali nel metabolismo dell'acido urico. Tutti sono stati tenuti previamente a dieta apurinica per 4-5 giorni. Nella maggior parte di essi è stata determinata in queste condizioni l'uricuria giornaliera endogena. Quindi di mattino a digiuno si procedeva al primo prelevamento di sangue e subito dopo venivano iniettati endovena centigrammi cinquanta di acido urico nella soluzione di Koehler (1). Successivamente si facevano gli altri prelevamenti a distanza rispettivamente di 5' - 15' - 30' - 1 h 1/2 - 3 h - 5 h - 7 h - 24 h dalla iniezione. Per tutte le 24 h non veniva somministrato al paziente che g. 200 circa di glucosio sciolto in acqua di fonte.

Contemporaneamente venivano per lo più raccolte e conservate in ghiaccio le urine delle 24 ore dell'esperimento e quelle dei 2-3 giorni successivi ed antecedenti.

Dobbiamo avvertire che mai iniettando la soluzione di Koehler a 40° C. abbiamo avuto incidenti di sorta. In qualche caso in cui si è iniettata la soluzione ad una temperatura inferiore si è manifestato dopo un'ora circa brivido più o meno intenso, non accompagnato però da altri fenomeni collaterali preoccupanti. Ciò è dovuto, come è noto, alla lieve flocculazione delle sostanze disciolte che interviene col raffreddamento.

Per la determinazione della concentrazione urica nel sangue abbiamo eseguito il metodo di Benedict secondo la tecnica consigliata da Pincussen e da Rondoni; per l'acido urico urinario il metodo di Benedict-Franke.

Nella tabella n. 1 sono riassunti i dati delle esperienze riguardanti l'andamento delle curve uricoemiche nei soggetti normali e negli epatopazienti.

Non sarebbe certo privo di interesse riferire i dati anamnestici ed obbiettivi più importanti dei diversi soggetti; ma ciò ci porterebbe troppo in lungo.

Nella tabella n. 2 riportiamo, data l'uniformità dei risultati, per brevità i valori dell'uricuria soltanto di alcuni soggetti (due casi normali, tre casi di epatite catarrale, un caso di ittero completo di occlusione, un caso di epatite allo stadio precirrotico, un caso di neoplasia primitiva del fegato).

---

(1) Acido urico . . . . g. 1,00
Carbonato di litio . . . . g. 0,28
Glucosio . . . . g. 1,35
Acqua distillata sterile fino a . . . . cc. 100

È necessario preparare la soluzione al momento, far bollire per 2' e, iniettare alla temperatura di 40° C.

TABELLA I.

Nome e Cognome	Diagnosi clinica e Osservazioni relative	Uricoemia in mg. per 100 cc. di sangue								
		Prima	Dopo 5'	Dopo 15'	Dopo 30'	Dopo 1 1/2h	Dopo 3h	Dopo 5h	Dopo 7h	Dopo 24h
Caso I. — P. Maria	Normale (controllo)	1,84	3,27	3,08	2,96	2,76	2,64	2,52	2,24	1,72
Caso II. — M. Erminia	Normale (controllo)	2,24	—	3,68	3,40	3,24	3,16	3,20	2,96	2,56
Caso III. — E. Vera	Normale (controllo)	2,27	—	3,36	3,12	2,94	2,80	2,72	2,66	2,27
Caso IV. — D. S. Lea	Normale (controllo)	2,12	—	3,48	3,12	2,80	2,76	2,52	2,59	2,20
Caso V. — G. Luisa	Normale (controllo)	2,04	3,60	3,20	3,04	2,88	2,81	2,81	2,72	2,10
Caso VI. — S. Paolina	Normale (controllo)	1,84	3,17	2,96	2,70	2,70	2,58	2,38	2,30	1,86
Caso VII. — T. Anna	Ittero catarrale	1,84	—	3,41	3,24	3,44	3,36	3,44	3,28	2,64
Caso VIII. — M. Domenico	Epatomegalia, epatite (stadio pre-cirrotico).	2,08	—	—	4,16	3,36	3,84	3,68	3,68	3,68
Caso IX. — Z. Agostino	Cirrosi epatica	2,24	—	4,46	4,44	4,28	4,12	4,12	3,80	3,44
Caso X. — D. S. Margherita	Cirrosi epatica, calcolosi, colecistite	1,92	—	—	3,76	3,48	3,36	3,40	3,20	2,76
Caso XI. — G. Romolo	Cirrosi epatica	1,88	—	—	3,12	2,32	2,20	2,08	2,0	2,08
Caso XII. — P. Pasqualina	Cirrosi epatica	1,48	—	—	2,68	2,20	2,20	2,20	2,04	2,04
Caso XIII. — D. A. Pasquale	Cirrosi epatica	2,0	3,48	—	3,32	2,88	2,72	2,64	2,68	2,32
Caso XIV. — M. Salvatore	Cirrosi epatica	1,36	2,16	—	2,08	1,96	1,92	1,80	1,92	1,72
Caso XV. — F. Erina	Sindrome Bantiana	2,0	—	—	3,56	3,80	3,36	3,08	3,04	2,68
Caso XVI. — L. Loreto	Coliche epatiche, epatite	2,07	3,77	—	3,70	3,20	3,12	3,32	3,32	2,68
Caso XVII. — T. Sebastiano	Calcolosi occlusiva del coledoco. Ascessi multipli epatici.	1,28	—	—	2,32	2,16	1,76	1,88	1,76	1,92

Segue TABELLA I.

Nome e Cognome	Diagnosi clinica e Osservazioni relative	Uricoemia in mg. per 100 cc. di sangue								
		Prima	Dopo 5′	Dopo 15′	Dopo 30′	Dopo 1 1/2h	Dopo 3	Dopo 5h	Dopo 7h	Dopo 24h
Caso XVIII. — S. Alba	Colecistite ed epatite	1,28	—	—	3,48	3,16	2,88	2,76	2,52	2,08
Caso XIX. — C. Elvira	Ittero da occlusione del coledoco. Calcolosi.	2,60	5,84	—	5,0	4.68	4,88	4,04	4,04	3,80
Caso XX. — R. Amalia	Ittero da stasi per neuplasma del coledoco.	1,20	—	—	2,80	2,64	2,64	2,56	2,52	2,08
Caso XXI. — C. Domenico	Epatite acuta	1,92	3,40	—	3,20	3,08	3,04	3,04	3,08	2,52
Caso XXII. — M. Ada	Epatite acuta	1,04	2,48	—	2,20	2,32	2 26	2.01	2,10	1,84
Caso XXIII. — T. Ludovica	Epatite acuta gravidica. Edemi a tipo anasarcatico.	1,08	1,40	—	1,60	1,60	1,28	1,24	1,16	1,10
Caso XXIV. —Ch. Maria	Epatosplenomegalia luetica . . .	1,64	—	—	3,32	2,88	2.92	2,88	2,88	2,44
Caso XXV. — R. Claudio	Epatite in cirrotico	1,80	3,96	3,40	3,15	3.05	3,15	3,02	2,40	2,31
Caso XXVI. — F. Secondo	Epatite luetica	1,64	2,96	2,96	2,96	2 64	2,76	3,0	3,16	2,48
Caso XXVII. — R. Virgilio	Fegato da stasi per scompenso cardiaco. Edemi a tipo anasarcatico.	4,08	—	—	4,32	4,20	4,[illegible]0	4,08	4,20	4,36
Caso XXVIII. — Z. Antonio	Cisti da echinococco del fegato . .	1,88	3,42	3,05	2,96	2,96	2,64	2,52	2,56	2,40
Caso XXIX. — M. Giovanni	Neoplasma epatico	2,48	—	—	3,48	3,52	3,64	3,04	3,12	2,72
Caso XXX. — S. Olimpia	Neoplasma epatico	2,16	4,24	—	3,48	3,12	3,12	2,88	2,96	2,56
Caso XXXI. — L. Antonietta . . .	Metastasi epatiche da neoplasma gastrico.	2,48	—	—	4,36	4,32	4,04	3,68	3,80	2,88
Caso XXXII. — D'A. Luisa	Metastasi epatiche da neoplasma uterino.	1,80	3,42	3,48	3,30	2,85	2,75	2,40	2 36	2,26
Caso XXXIII. — F. Orfeo	Sindrome da occlusione delle vene sovraepatiche.	4,40	—	—	6,60	7,02	6,32	6,36	6,90	—

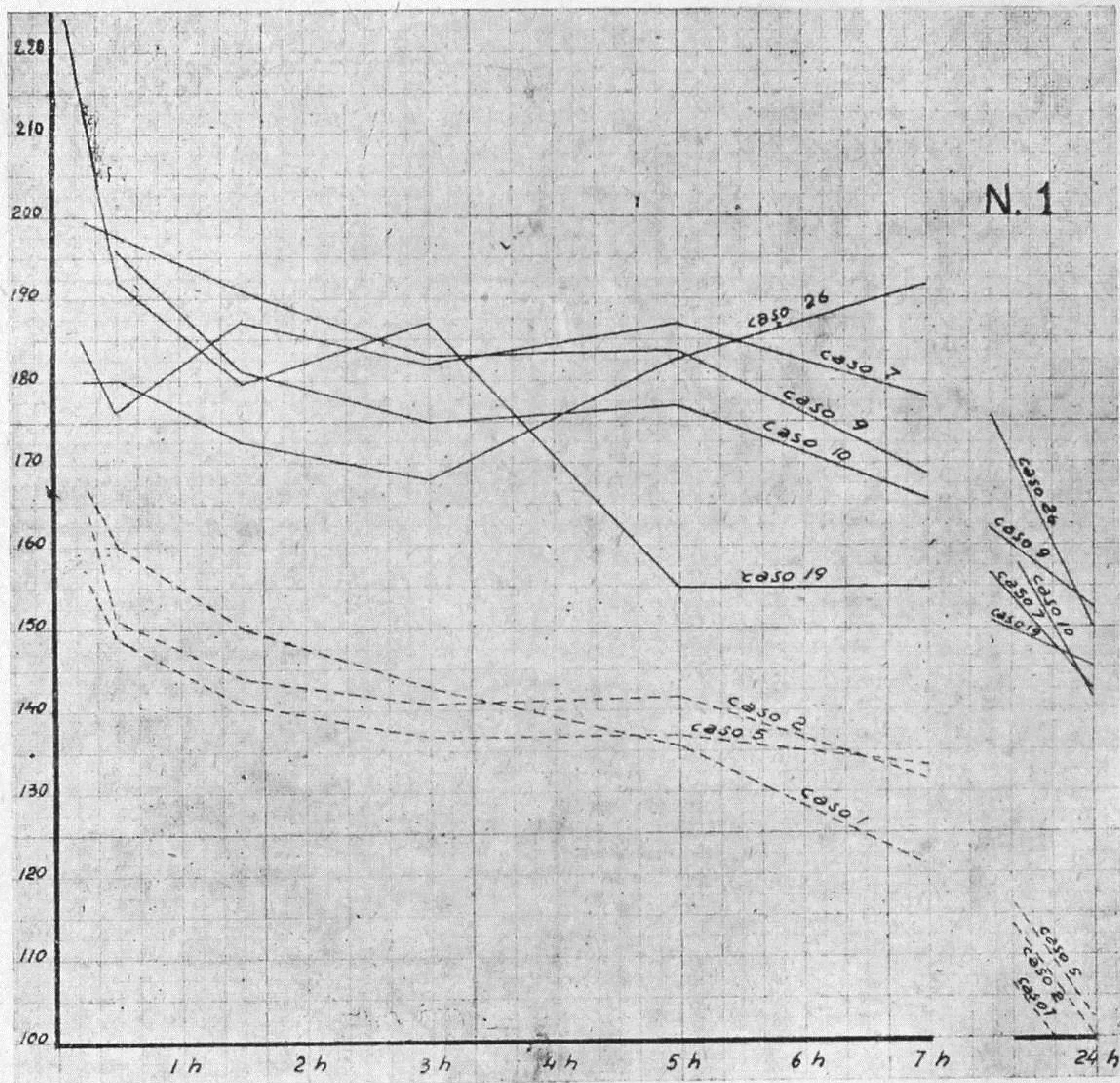
TABELLA II.

Nome e Cognome		3° Giorno prima del carico	2° Giorno prima del cariico	1° Giorno prima del carico	Giorno del carico	1° Giorno dopo il carico	2° Giorno dopo il carico
Caso IV. — D. S. Lea (controllo)	cc. urine 24 h.	1080	1200	1400	1640	600	780
	uricuria 24 h.	gr. 0.48	gr. 0.48	gr. 0.49	gr. 0.68	gr 0.45	gr, 0.32
Caso VI. — S. Paolina (controllo)	cc. urine 24 h.	780	520	800	2100	2000	650
	uricuria 24 h.	gr. 0.39	gr. 0.40	gr 0.32	gr. 0.63	gr. 0.38	gr. 0.42
Caso VIII. — M. Domenico	cc. urine 24 h.	940	1020	980	1580	750	880
	uricuria 24 h.	gr. 0.47	gr. 0.48	gr. 0.49	gr. 0.88	gr. 0.30	gr. 0.39
Caso XII. — P. Pasqualina	cc. urine 24 h.	920	640	580	985	610	740
	uricuria 24 h.	gr. 0.23	gr. 0.28	gr. 0.29	gr. 0.76	gr. 0.24	gr. 0.28
Caso XX. — R. Amalia	cc. urine 24 h.	1005	950	1200	1450	1120	985
	uricuria 24 h.	gr. 0.50	gr. 0.52	gr. 0.48	gr. 0.91	gr. 0 35	gr. 0.44
Caso XXI. — C. Domenico	cc. urine 24 h.	1200	1380	1800	1800	980	1250
	uricuria 24 h.	gr. 0.48	gr. 0.52	gr. 0 54	gr. 0 81	gr. 0.49	gr. 0.50
Caso XXII. — M. Ada	cc. urine 24 h.	1080	1400	1240	1800	700	1180
	uricuria 24 h.	gr. 0.51	gr. 0.51	gr. 0 50	gr. 0.81	gr. 0.40	gr. 0.48
Caso XXIII. — T. Ludovica	cc. urine 24 h.	1880	1840	1240	1600	1600	2000
	uricuria 24 h.	gr. 0.69	gr. 0.57	gr. 0.44	gr. 1	gr. 0.69	gr. 0.50
Caso XXX. — S. Olimpia	cc. urine 24 h.	560	600	800	980	480	695
	uricuria 24 h.	gr. 0.21	gr. 0.22	gr 0.30	gr. 0.50	gr. 0 30	gr. 0.20

Riportando a cento il valore della uricoemia iniziale di alcuni soggetti normali e di alcuni epatici e riferendo proporzionalmente a questa cifra tutti gli altri valori abbiamo costruito i grafici n. 1 e n. 2, che rappresentano chiaramente l'andamento di queste prove. In essi il tratteggiato si riferisce alle prove sui soggetti normali, la linea unita alle prove sugli epatopazienti.

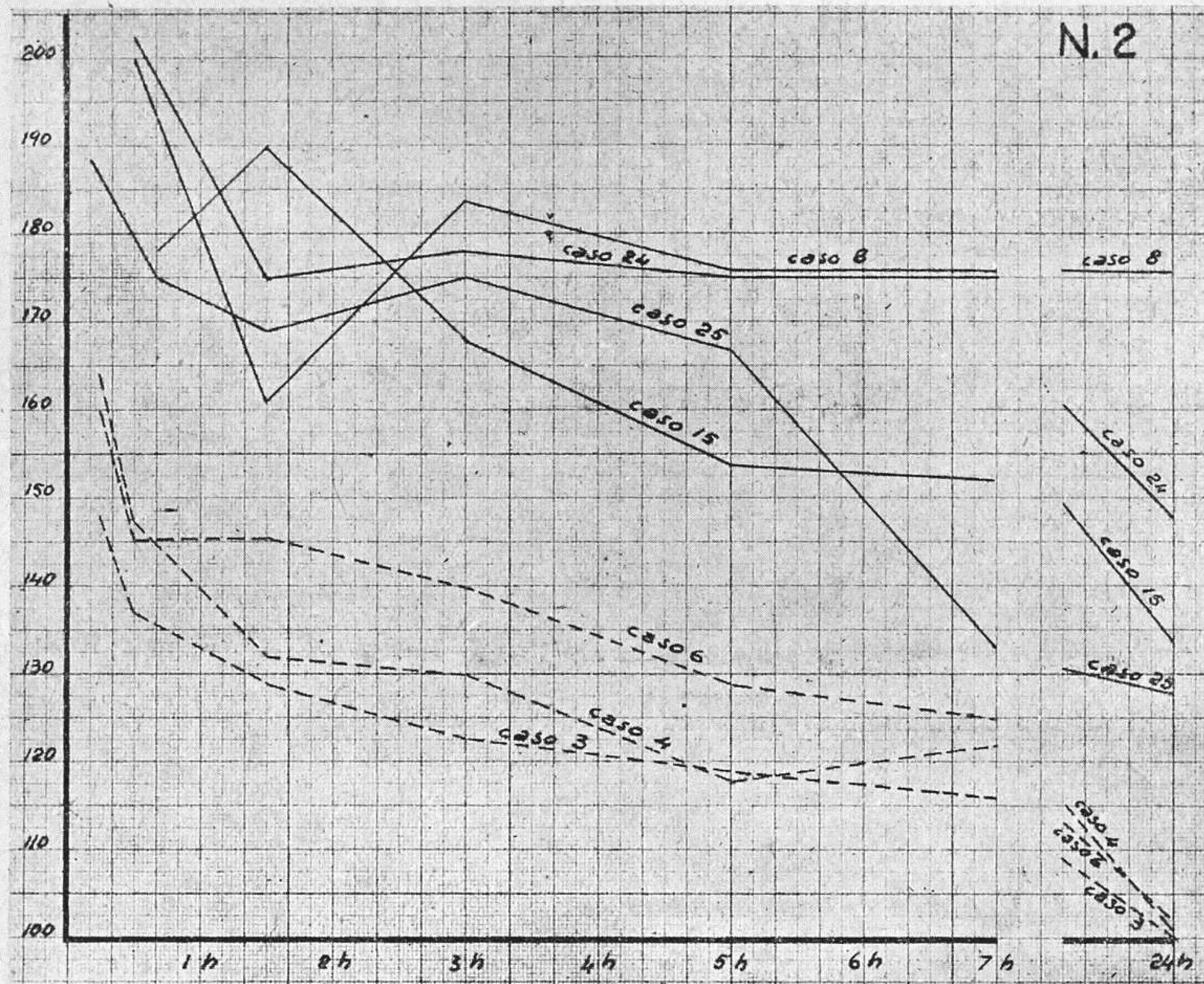
Nel grafico n. 3 figura il decorso delle curve uricoemiche costruite coi valori medii percentuali dei diversi soggetti in esame divisi per gruppi.

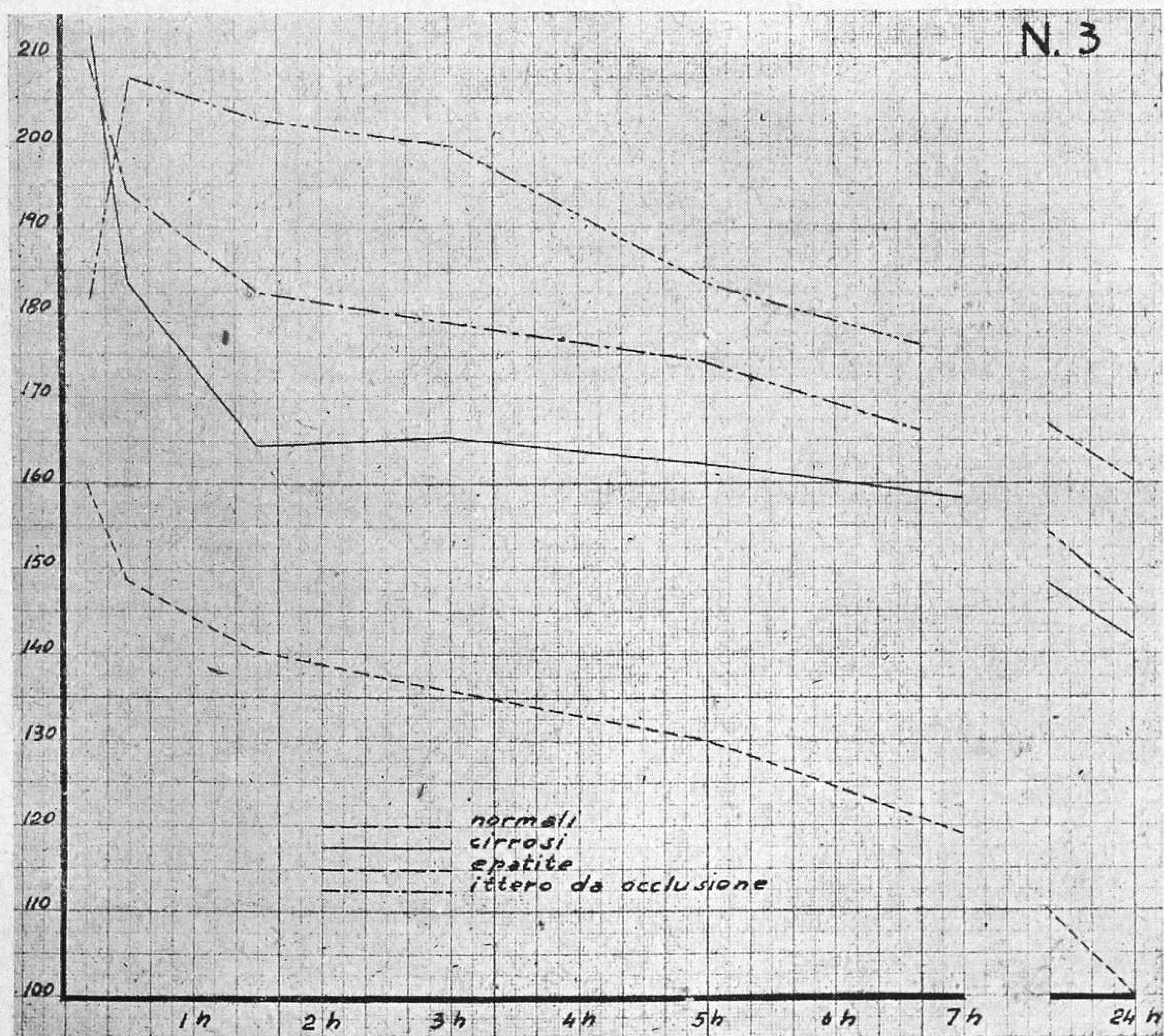
È noto che negli individui sani l'uricoemia dopo carico di acido urico



si innalza entro breve tempo fino ad un acme che, per lo più, per mezzo grammo di acido urico endovena, è di circa 1-2 mg. più alto del valore di partenza; quindi la curva declina progressivamente e dopo sette ore tende ad avvicinarsi a valori iniziali che quasi sempre sono raggiunti dopo 24 ore. I nostri soggetti-controllo si comportano quasi tutti tipicamente. Da una uricoemia iniziale che sta tra mg. 1,84 e mg. 2,27 si passa dopo 5-15' dal carico a dei valori compresi fra mg. 2,96 e mg. 3,68. Il dislivello massimo raggiunto è di mg. 1,56. Se a somiglianza di quanto si fa nelle prove di carico con glucosio, si volesse stabilire il quoziente iperuricoemico, cioè il rapporto tra l'uricoemia massima dopo il carico e l'uricoemia iniziale esso nei soggetti-controllo risulterebbe compreso fra 1,48 e 1,77.

A distanza di sette ore le concentrazioni uricoemiche dei diversi sog-


N. 2
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
caso 24
caso 8
caso 25
caso 15
caso 6
caso 4
caso 3
1 h
2 h
3 h
4 h
5 h
6 h
7 h
24 h


N. 3
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
normali
cirrosi
epatite
ittero da occlusione
1 h
2 h
3 h
4 h
5 h
6 h
7 h
24 h

getti oscillano entro 2,24-2,96 mg. %. Tra l'uricoemia iniziale e questa al massimo corre una differenza di mg. 0,72.

Ventiquattro ore dopo quasi tutti i valori sono molto vicini a quelli di partenza, ed in un caso perfino al disotto.

Se passiamo a considerare l'uricuria dei soggetti normali si vede che con una dieta apurinica giornalmente viene eliminato gr. 0,32-0,49 di acido urico, in questo caso, quasi, esclusivamente di origine endogena.

Nel giorno del carico vengono eliminati in più dell'acido urico endogeno gr. 0,20-0,26. Si ha cioè un deficit di eliminazione rispetto ai g. 0,5 iniettati in un caso del 60 %, nell'altro del 48 %. In prosieguo prospetteremo le ipotesi più verosimili sulle cause di questo deficit.

Nei giorni successivi all'esperienza non si ha in genere una uricuria superiore a quella dei giorni precedenti, dal che si deve desumere che non si ha una ulteriore emissione di quella frazione di acido urico che costituisce appunto il deficit che abbiamo segnalato.

Vediamo ora quale è il comportamento degli epatopazienti di fronte alla prova di carico. Già l'uricemia iniziale ci consente di fare qualche considerazione di indubbio significato. Su 27 casi ben 16 hanno a digiuno un tasso uricoemico inferiore a mg. 2 %, e quasi tutti gli altri hanno dei valori di poco superiori. Solo due casi fanno eccezione e propriamente un caso di fegato da stasi da scompenso cardiaco complicato da diabete mellito con mg. 4,08 %, ed un caso di occlusione delle vene sovraepatiche con mg. 4,40 %.

Il fatto di trovare spesso negli epatici delle concentrazioni uriche nel sangue notevolmente basse è già stato segnalato da diversi autori, fra questi abbiamo già citato Czoniczer. Anche Chauffard, Brodin e Grigaut hanno riferito valori bassi in casi di ittero da ritenzione.

La spiegazione etiopatogenetica di questo fenomeno che a prima vista potrebbe anche sembrare, in un certo senso, paradosso e inconciliabile colla tesi degli autori che pongono il fegato al centro del metabolismo purinico (Chrometzka, ecc.) non è semplice.

Czoniczer, dopo di avere escluso l'eventuale influenza dell'alimentazione apurinica protratta a lungo (come succede abitualmente nelle epatopatie), dato che l'uricoemia di soggetti-controllo tenuti alla stessa dieta per un tempo eguale non subisce notevoli modificazioni, crede di potere ammettere una interdipendenza causale tra lesione epatica e basso livello uricoemico. Egli dichiara perfino che una uricoemia inferiore a mg. 2 % depone con grande verosimiglianza per una lesione epatica. Però non ne spiega il meccanismo.

Secondo Cassano si potrebbe invocare un disturbo della uricopoiesi endogena. Infatti il fegato nel digiuno sarebbe il centro di maggior produzione di acido urico come nella fatica lo è l'apparato muscolare. Le nucleine cellulari non troverebbero tutte negli stessi organi in cui i processi citolitici si iniziano, la definitiva semplificazione in acido urico. Buona parte dei prodotti intermedi di questo metabolismo sarebbe avviata al fegato per venire qui ulteriormente scissi fino allo stadio di acido urico.

Vedremo in seguito, in base a nuove considerazioni, se altre ipotesi si possono prospettare per l'interpretazione di questa ipouricoemia.

Passando a considerare il decorso delle diverse curve uricoemiche si nota che i valori percentuali medi raggiunti già dopo 5-15' nei vari gruppi

di epatopatie sono nettamente superiori a quelli dei soggetti-controllo (v. graf. n. 3).

Il quoziente iperuricoemico della maggior parte di questi soggetti è più alto di quello dei soggetti-controllo, raggiungendo perfino valori di mg. 2,24-2,37.

Si ha cioè in questi soggetti un comportamento di fronte alla prova di carico con acido urico analogo al comportamento che essi dimostrano di fronte alla prova di carico con glucosio, in cui il quoziente iperglicemico può perfino superare 2,5, mentre è noto che normalmente i valori limite sono fra 1,4-1,6.

La curva successivamente in quasi tutte le prove decorre proporzionalmente, bene inteso, al valore uricoemico iniziale prima del carico, ad un livello più elevato rispetto a quello delle curve dei soggetti-controllo.

Nel caso n. 33 in cui esisteva occlusione delle vene sovraepatiche, con notevole sviluppo del circolo venoso collaterale sulla parete antero-centrale dell'addome (sindrome di Baumgarten) l'uricoemia inizialmente di mg. 4,40 % raggiunse dopo 1 h 1/2 mg. 7,02, con uno sbalzo di mg. 2,62. Questo caso realizza le condizioni sperimentali in cui si è messo Perroncito per dimostrare la nota azione uricolitica del fegato.

Dopo sette ore dal carico, mentre nelle prove di controllo, come abbiamo visto, esiste al massimo un dislivello di mg. 0,72, in alcuni epatici questo dislivello può raggiungere mg. 1,52 (caso n. 26), 1,60 (caso n. 8), ed in un caso perfino mg. 2,5 (caso n. 33).

Più significativo ed evidente è il fatto che dopo 24 ore negli epatici i valori uricoemici sono per lo più molto lontani da quelli di origine; così nei casi n. 7, n. 18, n. 24 esiste ancora una differenza in più di mg. 0,80, nel caso n. 26 di mg. 0,84, nel caso n. 20 di mg. 0,88, nel caso n. 9 e n. 19 di mg. 1,20 ed infine nel caso n. 8 di mg. 1,60.

Singolare davvero di fronte alla prova di carico è stato il comportamento dei casi n. 23 e 27. In ambedue esistevano edemi notevoli a tipo anasarcatico. L'acido urico iniettato non ha fatto inalzare che di poco l'uricoemia, e cioè di mg. 0,52 nel caso n. 23 e solo di mg 0,24 nel n. 27. La ragione è evidente. Sappiamo già dagli studi di Chauffard, Brodin e Grigaut (21) e di Reiche (22) che l'acido urico gode di una grande diffusibilità. Questi autori fra l'altro hanno dimostrato che nei versamenti pleurici e addominali l'acido urico si ritrova, come l'urea, allo stesso tasso che nel sangue. Farebbe eccezione solo il liquor cefalo-rachidiano in cui, a differenza dell'urea, l'acido urico passa soltanto in minima quantità. Nel caso nostro all'apporto esogeno per via parenterale di acido urico farebbe seguito immediatamente il suo passaggio nel liquido trasudatizio dei tessuti (edemi) e delle cavità (versamenti). L'acido urico iniettato verrebbe a diluirsi in una massa liquida di gran lunga maggiore, e ciò spiegherebbe appunto il modesto aumento della uricoemia. Merita di essere qui ricordato per inciso che questo acido urico passato nel liquido degli edemi e dei versamenti può con altrettanta facilità ritornare in circolo per venire attraverso il filtro renale escreto colle urine.

È noto per altro dalla clinica che quando un gottoso fa degli edemi su base circolatoria (scompenso cardiaco) la somministrazione dei comuni diuretici (preparati mercuriali, digitale, ecc.) deve essere molto cauta per impedire appunto che il ritorno in circolo di una notevole quantità di acido urico,

stante la difficoltà di eliminazione attraverso il rene del gottoso, scateni appunto un attacco di gotta.

Degno di particolare interesse ci appare il grafico n. 3. In esso, come abbiamo detto, figurano le curve uricoemiche costruite coi valori medi percentuali delle diverse prove sui soggetti controllo e su diversi epatici divisi in tre gruppi, e cioè un gruppo per i casi di ittero da ostruzione; un gruppo per quelli di epatite di diversa origine ed un gruppo per la cirrosi. È evidente che in questa divisione c'è dell'artificioso, non essendo fra altro possibile in clinica separare con una linea ben netta una forma dall'altra, potendo in uno stesso caso esistere alterazioni di diverso tipo. Tuttavia la nostra casistica consente in certo modo di fare i tre aggruppamenti anzidetti. La curva dei casi di ittero da ostruzione in linea di massima sovrasta sulle altre. Segue in ordine decrescente la curva delle epatiti, quindi quella delle cirrosi, ed infine ad un livello molto più basso quella dei soggetti-controllo.

Per quanto riguarda poi l'uricuria giornaliera prima e dopo la prova di carico dobbiamo dire che nella maggior parte dei casi di malattie di fegato da noi prese in esame non esistevano deviazioni tipiche. Fra i sette casi della tabella II solo due fanno eccezione e precisamente il caso n. 20 (ittero da occlusione calcolosa del coledoco) ed il caso n. 23 (ittero grave da epatite acuta) in cui la quantità di acido urico escreto colle urine nelle 24 ore è superiore alla norma. Ciò coincide con quanto è già stato notato sperimentalmente da Bollmann, Jesse, e Franck C. Mann, e da Cassano, Czoniczer ecc. sull'uomo.

Nel giorno della esperienza, invece, in quasi tutti gli epatici l'uricuria subisce un notevole aumento, mentre, come abbiamo visto nei soggetti normali, buona parte dell'acido urico introdotto parenteralmente non ricompare nelle urine delle 24 ore, nè dei giorni successivi, esistendo un deficit del 48-60 %, in questi casi invece il deficit si riduce di molto. Nel caso n. 23 per esempio si ritrovano nelle urine del giorno della prova g. 0,44 dei g. 0,5 di acido urico iniettato, nel caso n. 12 se ne ritrovano g. 0,43. Il meccanismo attraverso cui l'organismo si libera di una parte di questo acido urico esogeno è duplice. A volte aumenta la concentrazione urica urinaria, a volte, il che succede più spesso, aumenta la diuresi.

Ci pare non del tutto privo di interesse notare in proposito che in molti casi, che non figurano nella tabela II, sotto l'azione del carico, si è avuta una rilevante esaltazione della diuresi. Abbiamo visto dei cirrotici in fase ascitica, la cui diuresi giornaliera abituale non superava 500-600 cc., emettere nel giorno della esperienza e talvolta anche in quello successivo 2000-3000 cc. di urina. L'acido urico in questi casi ha agito come uno dei migliori diuretici, privo come è di ogni effetto secondario nocivo. D'altra parte anche sperimentalmente ciò non è sfuggito alla osservazione dei fisiologi. Gremels A. e R. Bodo (5) hanno provato che l'aggiunta di acido urico al sangue di irrorazione di un preparato polmone-cuore-rene alla Starling agisce fortemente in senso diuretico.

La presenza di un tasso di acido urico oscillante fra 2-3 mg. per cento nel sangue dell'uomo dovrebbe, secondo alcuni AA., essere messa appunto in rapporto con questa azione diuretica.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI E CONSIDERAZIONI GENERALI.

L'influenza che sul metabolismo dell'acido urico ha il fegato costituisce ancora per la fisiopatologia umana un problema pieno di incognite ed irto di difficoltà. Incognite e difficoltà che in parte sono da mettere in rapporto coll'interesse, piuttosto scarso, che gli AA. hanno preso per questo argomento.

Negli animali la funzione devoluta al fegato riguardo al metabolismo dell'acido urico è di fondamentale importanza ed appare sufficientemente chiarita dalle numerose ricerche di fisiologi e patologi di cui in parte abbiamo fatto menzione.

Negli uccelli e nei rettili l'acido urico rappresenta il prodotto terminale di tutto il ricambio proteico, ed il fegato è il centro ove la sintesi definitiva si avvera.

In quasi tutti gli altri animali, come abbiamo visto, il fegato ingrana in maniera diretta ed inequivocabile in questo metabolismo, sia come sede di importanti processi uricolitici (Perroncito, Bollmann-Mann, ecc.), sia come organo regolatore del tasso uricoemico impedendo fra l'altro il passaggio nel sangue di un eccesso di acido urico di origine alimentare (Chauffard, Gremels, Bodo, ecc.).

Solo nell'uomo ed in pochi altri animali (scimmie antropomorfe, cani dalmati, ratto albino) il fegato avrebbe perduto, secondo alcuni AA., queste funzioni.

Per quanto la sperimentazione sull'uomo non sia stata altrettanto vasta che negli animali, anche sulla base dei soli dati più attendibili della letteratura si deve non ammettere questa degradazione funzionale del fegato.

Rimandiamo ai lavori di Folin e Rother che a livello della cellula epatica hanno potuto dimostrare processi uricolitici; di Galdi, Brugsch e Rother che hanno provato che la bile rappresenta una via non trascurabile per l'escrezione dell'acido urico (frazione enterotropa); di Messini (23) che sotto l'azione di acque colagoghe notò nella diatesi artritica una netta diminuzione della uricoemia; di Cassano, Czoniczer, Scherk, Usseglio, Anglesio, Messina, ecc. che si sono occupati dei rapporti intercorrenti fra malattie epatiche e alterazioni del ricambio urico; di Paroulek che iniettando nella porta di soggetti laparotomizzati un grammo di acido urico ha visto che esso viene quasi interamente fissato dal fegato; mentre lo stesso fenomeno non si avvera per es. a livello dei muscoli.

Per le nostre esperienze abbiamo scelto un gruppo di pazienti affetti da malattie di fegato di diversa natura ed in vari stadi, e li abbiamo sottoposti alla prova di carico di acido urico per via endovenosa, per stabilirne la curva uricoemica ed il comportamento della uricuria. Abbiamo cercato cioè di trasportare nella clinica, colle dovute modifiche, le condizioni sperimentali realizzate dal Bergami (24) collo stesso scopo. Questo autore infatti mediante l'operazione di Perroncito ha minorato la funzione epatica di animali in cui poi iniettava endovena dell'acido urico. Appare a priori logico pensare che dal confronto dei risultati delle esperienze eseguite sui normali e sui soggetti comunque danneggiati nella funzione epatica si possa intravedere la parte che gioca il fegato. In queste condizioni presumibilmente deve imputarsi al fegato la gran parte delle deviazioni dalla norma

che eventualmente si manifestassero sia nella curva uricoemica che nella uricuria.

D'altra parte sappiamo con quanta celerità la massa sanguigna circolante passa per il fegato sia attraverso l'arteria epatica che attraverso il circolo refluo portale. Sebbene il fegato non si trovi nel caso nostro direttamente intercalato nella via circolatoria, come avviene nella prova di carico per os, tuttavia la sua influenza non può tardare a manifestarsi.

Abbiamo esposto le ragioni che ci hanno indotto a preferire per le nostre esperienze la via parenterale alla via enterale, e cioè la difficoltà di assorbimento dell'acido urico in natura e le profonde turbe della sfera digestiva degli epatici, che renderebbero illusorio qualsiasi controllo sulla quantità assorbita di nucleotidi e nucleosidi derivanti da un pasto ricco di purine (timo).

La curva uricoemica da carico decorre in quasi tutti gli epatici a un livello superiore che nei soggetti-controllo. Dopo sette ore e perfino ventiquattro ore i valori permangono notevolmente alti.

L'uricoemia iniziale invece è per lo più inferiore alla norma. Il quoziente iperuricoemico degli epatici si innalza fino a 2,24-2,37, mentre normalmente esso non ha mai superato 1,77.

L'uricuria giornaliera degli epatici abitualmente non ha nulla di caratteristico. Solo alcuni soggetti hanno una uricuria superiore alla norma. Nel giorno delle esperienze invece mentre i soggetti normali emettono colle urine il 40-52 % dell'acido urico introdotto, con un deficit quindi abbastanza elevato; negli epatici questo deficit si riduce di molto, e buona parte dell'acido urico del carico si ritrova nelle urine. In due casi in cui esistevano edemi a tipo anasarcatico all'introduzione endovena dell'acido urico ha fatto seguito solo un modesto aumento dell'uricemia.

Venendo a discutere di questi risultati, se cerchiamo di interpretarli, non possiamo fare a meno allo stato attuale delle nostre conoscenze, di fare delle ipotesi.

Troppo scarsi sono i dati bene accertati della letteratura.

Se negli epatici la curva uricoemica decorre più alta che di norma è evidente che, per i motivi anzidetti, la ragione, preminentemente, non può risiedere che nell'alterazione di questo organo.

Abbiamo visto che il fegato, a simiglianza del rene ha il potere di arrestare l'eccesso di acido urico del sangue (Paroulek) o per convogliarlo in prosieguo di tempo all'esterno attraverso la via biliare (Galdi, Brugsch, Rother, ecc.), o, secondo alcuni AA., per distruggerlo (Folin, Rother, ecc.), o per rimetterlo in circolo donde passerebbe poi nelle urine.

A questo punto ci si può domandare quale di questi tre meccanismi sia il più efficiente. Tutti e tre probabilmente entrano in azione. Se si considera però che la curva uricoemica da carico nei casi di ittero da ostruzione è la più alta di tutte, vien fatto di pensare che il meccanismo più attivo con cui il fegato ingrana in questo metabolismo sia quello dell'escrezione biliare.

La frequente compromissione del fegato nella gotta (nel 90-92 % dei casi si ha aumento di volume e di consistenza) potrebbe essere interpretata come indice dello sforzo cui è sottoposto, venendo esso ad assumere in questa malattia, in un certo senso, le funzioni di organo vicariante (Rondoni). Questi fatti lumeggiano abbastanza chiaramente i risultati delle nostre esperienze.

Essendo nelle malattie di fegato assai limitate le risorse funzionali di quest'organo, l'acido urico iniettato endovena non può essere smaltito colla stessa celerità che nei soggetti-controllo.

Resta principalmente al rene il compito di eliminarlo.

Il deficit urico urinario rispetto all'acido urico iniettato che abbiamo visto esistere normalmente nella misura del 48-60 % verosimilmente è in stretto rapporto con la quantità di acido urico assunto dal fegato.

In caso di malattia più o meno estesa venendo ad essere limitata questa uricopessi epatica, l'acido urico necessariamente deve, sebbene con un certo ritardo, prendere la via del rene. In definitiva viene così ad essere ridotto il deficit urinario degli epatici.

La ipotesi più verosimile per spiegare la bassa uricemia iniziale degli epatici è senza dubbio quella prospettata anche dal Cassano. Il fegato è il centro principale della uricopoiesi che si compie a carico dei prodotti intermedi di disgregazione dei nucleoproteidi sia d'origine endogena che esogena. Quando questi poteri uricopoietici vengono a fare difetto per malattia od altro, l'acido urico circolante si ridurrebbe proporzionalmente.

Accanto a questa ipotesi un'altra almeno se ne potrebbe prospettare anch'essa non priva di valore. Sappiamo che nell'economia animale l'acido urico non rappresenta in ultima analisi una scoria, come del resto l'urea, essendo fra l'altro un elemento atto a stimolare la diuresi. Nel fegato principalmente esisterebbe un deposito di acido urico collo scopo di assicurare appunto il mantenimento del tasso urico del sangue.

A favore di questa funzione-deposito del fegato ci sono vari argomenti che parlano; fra cui il più importante a nostro avviso è il seguente. Colla puntura del pavimento del quarto ventricolo si provoca negli animali oltre la glicosuria una notevole emissione colle urine di allantoina, che deriva direttamente dall'acido urico. Gli AA. tedeschi [Michaelis (25)] parlano in questo caso di « Harnsaürestich ». Colla resezione dello splancnico la puntura resta senza effetto [Dresel, Ulmann (26)]. Da tutto ciò appare logico pensare che questa emissione di allantoina venga determinata in via centrale e, che l'organo terminale debba essere un deposito purinico del fegato come avviene per la puntura per lo zucchero (Zuckerstich).

Negli epatici evidentemente anche questo deposito di acido urico deve essere ridotto, e quindi si potrebbe supporre che la relativa ipouricoemia sia anche da mettere in rapporto colla deficiente immissione in circolo di acido urico da parte del fegato.

La ragione del maggior dislivello tra uricoemia iniziale e uricoemia dopo carico negli epatici starebbe essenzialmente nel fatto che in questi soggetti verrebbe a mancare l'uricopessi epatica.

Non possiamo ammettere che la persistenza ad un livello elevato abbia il significato di un recupero della frazione di acido urico necessaria all'economia da parte del sangue che, per le ragioni anzidette, ne sarebbe rimasto povero; in quanto anche gli epatici con uricoemia iniziale normale od alta mostrano un comportamento identico (caso n. 19 e n. 33).

Con queste premesse di ordine dottrinario e sperimentale sembrerebbe non del tutto arbitrario e privo di fondamento scientifico il tentativo di introdurre anche la prova di carico con acido urico fra i mezzi di esplorazione, attualmente in uso, della funzionalità epatica.

RIASSUNTO.

La curva uricoemica da carico di acido urico per via endovenosa in un gruppo di 27 pazienti affetti da malattie di fegato di diversa natura ed estensione è decorsa ad un livello nettamente superiore al normale.

I valori di partenza, abitualmente assai bassi, anche dopo 24 ore dal carico, non sono stati raggiunti.

L'uricuria nel giorno del carico mostra, in rapporto alla quantità di acido urico iniettato, un deficit di eliminazione inferiore a quello dei soggetti-controllo.

La curva costruita coi valori percentuali medi dei casi di ittero da ostruzione sovrasta su quelle delle altre affezioni.

In base ai dati più attendibili della letteratura e ai risultati di queste esperienze si dovrebbe ammettere che negli epatopazienti facciano difetto i poteri uricopessici del fegato.

Quale sia poi il destino di questo acido urico fissato dal fegato (non sappiamo fra altro sotto quale forma ed in quale sede precisa), sia che esso venga eliminato per via enterotropa, o ossidato a mezzo di speciali fermenti (uricasi ecc.), sia che ritorni in circolo per essere infine emesso attraverso il rene, allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile dire con certezza.

Parrebbe tuttavia che il fegato debba ingranare nel metabolismo dell'acido urico con tutti e tre questi meccanismi, fra cui, preminente, forse, è l'escrezione biliare.

***

Il lavoro spetta in parti uguali agli AA.

Ringraziamo vivamente il prof. V. Chini, aiuto della Clinica, che ci ha consigliato queste ricerche.

(Pervenuto in Redazione nel novembre 1937)

BIBLIOGRAFIA

1) Perroncito A. Riforma medica, 1920.
2) Id. Riforma medica, n. 11, 1924.
3) Chauffard. Presse médicale, n. 24, 1922.
4) Bollmann Jesse e Franck C. Mann. Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med. 23, 1926.
5) Gremels H. e R. Bodo. Proc. of the roy. soc. Med., 100, 1926.
6) La Franca S. Arch. intern. physiol. 23, 1924.
7) Franck u. Schittenhelm. Hoppe-Seylers Z., 63-269.
8) Levene e Cristeller. J. of exper. med., 16, n. 3-303.
9) Folin Berglund, Derik. J. of Biol. Chem., 60, 1924.
10) Rother J. Zeitschr. f. klin. Med., 108, 1928.
11) Chrometzka F. Erg. inn. Med., 44, 1932.
12) Paroulek J. Acta Med. Scand., 80, 1933.
13) Cassano. Giornale di Clinica Medica, n. 10, 1928.
14) Czoniczer G. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 165, 1929.
15) Scherk. Z. klin. Med., 111, 167, 1929.
16) Usseglio G. e Anglesio D. Minerva Medica, n. 6, 1934.
17) Messina R. Fol. Med., n. 1, 1935.
18) Labbé, Violle, Nepveux. C. r. Soc. Biol., Paris, 119, 1095, 1935.
19) Rosenfeld L. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem., 138, 1924.
20) Lucke H. Z. exper. Med., 76, 1931.
21) Chauffard A., Brodin P., Grigaut A. Bull. de la Soc. de Biol., 18 févr. 1922, pag. 345.
22) Reiche. Zeitschr. f. klin. Med., 1933
23) Messini. Clinica Medica Italiana, n. 8, 1932.
24. Bergami. Bollettino Soc. It. Biol. sper., 1929, 1930.
25) Michaelis. Z. exper. Path. u. Ther., 14, 255, 1913.
26) Dresel-Ulmann. Z. exper. Med., 24. 214, 1921.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Genova
Direttore: Prof. G. Sabatini.

Reparto radiologico.
Capo reparto: Prof P. Cignolini.

Azione delle onde corte sul cuore isolato di cavia sottoposto a raffreddamento.

Dott. Antonio Oliveri, assistente.

A seguito delle ricerche eseguite sul comportamento di animali (cavie e conigli) raffreddati a diverse temperature e trattati con onde corte (Marconiterapia), ho intrapreso una serie di esperimenti sul cuore isolato di cavia. Queste ricerche hanno lo scopo precipuo dell'osservazione diretta delle azioni di varie dosi di Onde Corte su un organo privo di connessioni nervose con il restante del corpo e perfrigerato. Com'era logico fare ho premesso ricerche di controllo sugli effetti delle O. C. sul cuore a temperatura normale prima di passare alle esperienze fondamentali del presente lavoro.

Tecnica. — Il metodo sperimentale, per la preparazione del cuore isolato, fu il solito comunemente adoperato della circolazione attraverso le coronarie. Noi usammo di un apparecchio molto semplice (gentilmente concessoci dall'Istituto di Fisiologia della R. Università di Genova) consistente in un serbatoio per il liquido del Ringer-Locke, glucosato allo 0,1 %, in cui attraverso ad un foro situato nel fondo si innesta un tubo a T, del quale una branca superiore, libera, funge da sifone, mentre l'inferiore è unita ad un serpentino contenuto in un cilindro metallico riscaldabile mediante resistenze elettriche, poste in un'intercapedine situata sul fondo. La parte inferiore del serpentino, dopo avere attraversato il fondo del cilindro, si collega con la cannula cardiaca mediante un corto tubo di gomma, sul quale si inserisce un sistema di pressione a vite per regolare la quantità di deflusso del liquido.

La saturazione in ossigeno del liquido del Ringer avviene mediante una cannula introdotta superiormente nella branca libera del tubo a T, sopradetto, in maniera da giungere a pescare nel liquido che fuoriesce dal serbatoio.

La pressione del liquido può essere variata innalzando od abbassando il serbatoio.

La registrazione dei movimenti del cuore si ottiene mediante una piccolissima pinza infissa sulla punta ed unita per mezzo di un filo alla leva scrivente.

Non abbiamo adoperato la *camera cardiaca* per impedire e da una parte dispersioni di onde e dall'altra azioni secondarie di irradiazione di calore sul cuore da parte di essa.

L'applicazione delle O. C. era praticata mediante un apparecchio *ultra-*

term Siemens λ 6 mt., con elettrodi a condensatore dello Schliephake del diametro di cm. 4 distanti dal cuore cm. 5. Non abbiamo mai superato, con tale disposizione, i 19 V. segnati dal Voltametro annesso all'apparecchio, ottenendo piccoli effetti calorifici, come del resto si può controllare dalle esperienze da noi eseguite nelle quali abbiamo prelevato la temperatura endocardiaca.

Una volta pronto il preparato, con l'acqua posta nel cilindro metallico, contenente il serpentino, riscaldata a 37°, registravamo le pulsazioni in tali condizioni e quindi passavamo alle esperienze con la Marconiterapia.

Queste possono essere divise in due gruppi: in un primo abbiamo osservato il comportamento del cuore di cavia, con liquido del Ringer riscaldato a 37°, sotto l'azione delle O. C., oltrechè per controllare i dati sperimentali degli altri AA. per completarli con una duplice ricerca: e tentando di accertare la temperatura raggiunta dal cuore durante le O. C., e cercando di scoprire quale fosse il comportamento delle coronarie durante tale applicazione.

La temperatura la prelevavamo mediante un termometro sensibilissimo al decimo di grado, a piccolo bulbo, introdotto attraverso la polmonare nel ventricolo destro: tale misurazione non poteva avvenire contemporaneamente alla registrazione dei movimenti del cuore, sicchè di necessità la esperienza era eseguita in due tempi; dapprima registravamo le pulsazioni del cuore sottoposto alle O. C., successivamente prelevavamo in un nuovo cuore, della stessa grandezza, le temperature che nei vari tempi si raggiungevano, mantenendo costanti la dose di trattamento, la distanza e grandezza degli elettrodi ed il riscaldamento del liquido del Ringer.

Per osservare il comportamento delle coronarie raccoglievamo e misuravamo il liquido che fuorusciva dal cuore durante un determinato tempo e quello che si otteneva nello stesso tempo dallo stesso cuore sottoposto alle O. C. essendo invariata la pressione ed il deflusso di esso attraverso il tubo sovrastante alla cannula cardiaca.

In un secondo gruppo di esperienze, dopo di avere disposto il preparato come per le altre, con il liquido del cilindro contenente il serpentino riscaldato a 37°, raffreddavamo mediante ghiaccio introdotto in detto cilindro; dopo avere registrato, pure in questo periodo di raffreddamento, il variare delle contrazioni cardiache, raggiunta la temperatura voluta la mantenevamo costantemente per tutto il periodo di trattamento del cuore con le O. C., che d'allora iniziavamo.

Cuore isolato a temperatura normale di 37°: le deduzioni che dal complesso delle nostre ricerche si possono ottenere sono in parte note per quanto riguarda la prima parte delle esperienze: apportano qualche contributo per quanto concerne la evoluzione dei fenomeni e per quanto si riferisce alla interpretazione del meccanismo di azione delle O. C.

Prima di passare ad argomentazioni e raffronti sui dati da me ottenuti con quelli degli altri AA. riporto due protocolli di esperienze di valore fondamentale.

Il primo caso che riporto (Esperienza n. 7 di Prot.) è di un cuore trattato per 20' mediante O. C. a dosaggio debole, come sopradetto nella parte generale. Le osservazioni sperimentali sono le seguenti:

Prima del trattamento abbiamo un ritmo di 120 pulsazioni al minuto primo, con escursioni diastolo-sistoliche di ampiezza di mm. 3,5, regolari ed uniformi in tutto il tracciato; dopo 5' di O. C. osserviamo la presenza di qualche extrasistole, con qualche pulsazione di ampiezza un poco superiore, restando invariato nel restante la ampiezza ed il ritmo; verso i 10' si nota un evidente acceleramento del ritmo (150 pulsazioni al minuto), che ritorna ancora uniforme conservando pressochè invariata l'altezza delle escursioni, tranne in qualche complesso ove si osserva un aumento di mm. 0,5 circa. Dopo 15' è invece evidente oltre che un aumento del ritmo accentuato, 195 pulsazioni, un aumento pure dell'ampiezza delle pulsazioni con valori corrispondenti a mm. 5,5; condizioni che si riscontrano pure dopo 20' di applicazione, accompagnate ancora da un lieve aumento di ampiezza delle escursioni di mezzo mm. circa.

Sospesa l'applicazione per una decina di minuti persiste tale aumento di ritmo e di ampiezza per poi gradatamente ritornare alla norma nello spazio di 20' circa.

Il termometro posto entro il cuore in tali condizioni sperimentali non dimostra nessun aumento di temperatura apprezzabile.

Le grafiche riportate nella fig. 1 e la sottonotata tabellina ci dimostrano chiaramente quanto descritto.

TABELLA I.

	N. delle pulsazioni al minuto	Ampiezza in mm.	Temperatura endocardiaca
Prima delle O. C.	120	3,5	35°,3
Dopo 5' di »	120	3,5	35°,3
» 10' di »	150	3,5-4	35°,3
» 15' di »	195	5,5	35°,3
» 20' di »	195	6	35°,3

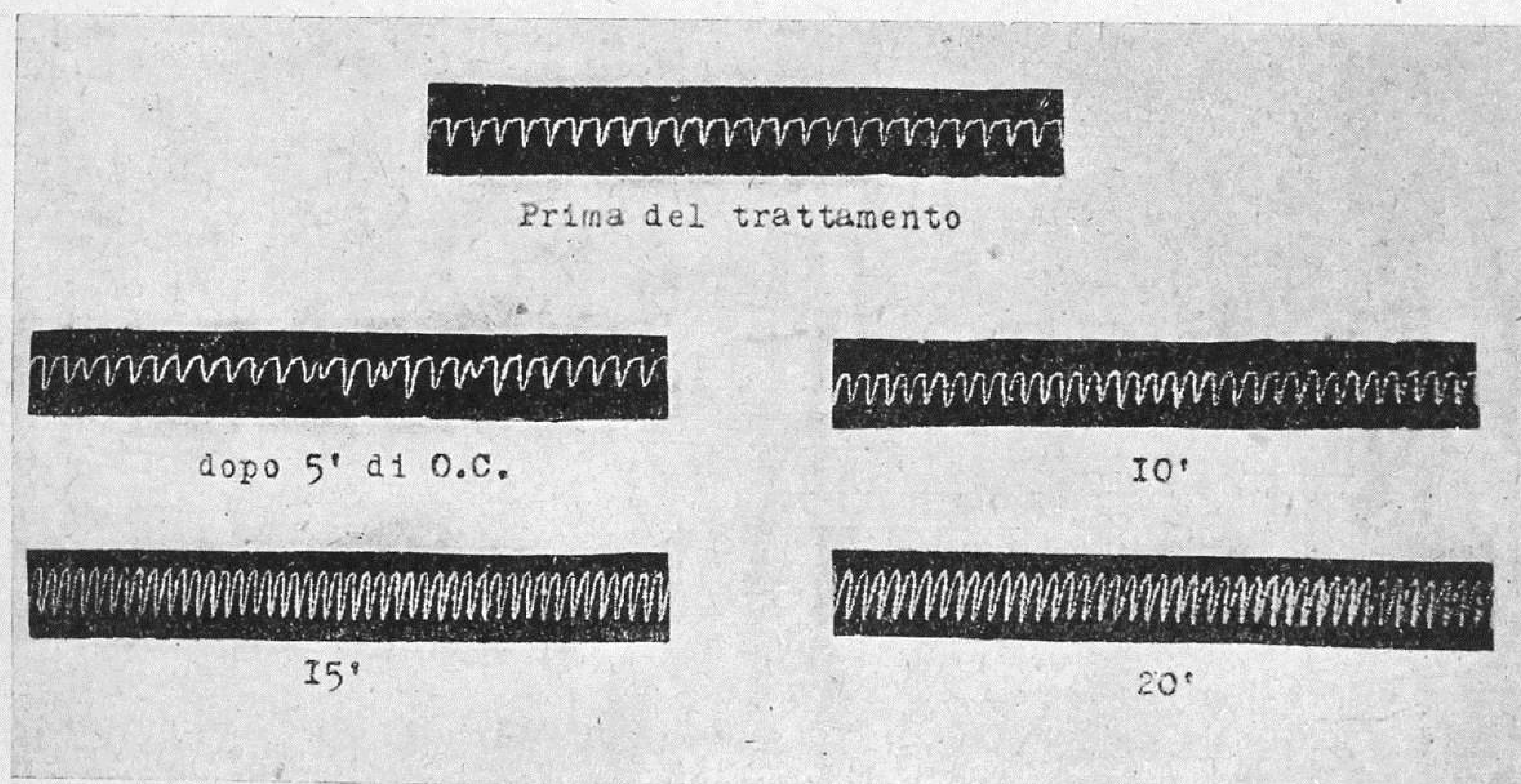


FIG. 1. — Grafiche di cuore isolato di cavia trattato con O. C. (Ringer 37°).

Il cuore della fig. 2 (n. di Prot 9) fu trattato, invece che per 20' soltanto per ben 90' con lo stesso dosaggio che per il cuore precedentemente descritto.

Ritmo di partenza 106 pulsazioni al minuto, di ampiezza di 1 mm.; già dopo 5' si nota un acceleramento del ritmo con frequenza di 120 al minuto; dopo 10' di applicazione oltre che un aumento del ritmo (150) si osserva aumento notevole di ampiezza con escursioni diastolo-sistoliche pari a 3 mm.; tali condizioni persistono sino a 20' di applicazione momento in cui la frequenza è salita a 165, restando invariata l'altezza. Da 25' a 35' si registra una diminuzione di frequenza sino a 120 con aumento però sempre progressivo dell'ampiezza delle escursioni cardiache con valori sino a 4 mm.; qualche rivoluzione appare di ampiezza e frequenza irregolare. Dopo 45' si nota ancora aumento del ritmo (180) però questa volta con diminuzione della intensità ed altezza dei fenomeni di

3 mm. Da questo momento, con qualche piccola oscillazione, si ha discesa graduale e della frequenza e della ampiezza delle escursioni sicchè dopo 60' si registrano 120 pulsazioni di 1,5 mm. ed a 90' si hanno 102 pulsazioni di 1 mm. di altezza.

Riassumendo: si constata in un primo periodo, primi 20' di applicazione, aumento della frequenza e della intensità delle pulsazioni; successivamente, e precisamente da 25' a 35', aumento dell'intensità con diminuzione della frequenza; dopo questo breve periodo di rallentamento avviene ancora un acceleramento marcatissimo della frequenza (180) con diminuzione però dell'ampiezza e gradatamente un rallentamento della frequenza ed ampiezza delle contrazioni.

Il prelievo della temperatura eseguito in altra esperienza a questa parallela ci dà i seguenti dati: temperatura di inizio all'interno del cuore 35°5, che permane a 35°5 sino a 25' di applicazione. Dopo 30' il termometro segna un aumento di 2 decimi di grado e così gradatamente si arriva a 90' di O. C. con 37°2 e cioè complessivamente con aumento di 1° e 7/10. (v. tabella II e fig. n. 2).

TABELLA II.

	N. delle pulsazioni al minuto	Ampiezza in mm.	Temperatura endocardiaca
Prima delle O. C.	106	1	35°,5
Dopo 5' di »	120	1	35°,5
» 10' di »	150	3	35°,5
» 15' di »	150	3	35°,5
» 20' di »	165	3	35°,5
» 25' di »	135	3-4	35°,5
» 30' di »	120	3-4	35°,7
» 35' di »	120	4	35°,8
» 40' di »	180	3	35°,8
» 45' di »	150	2,5	36°,2
» 50' di »	165	1,5	36°,5
» 55' di »	135	1,5	36°,8
» 60' di »	120	1,5	36°,8
» 65' di »	120	1,5	36°,8
» 70' di »	120	1,5	36°,8
» 75' di »	120	1,5	36°,8
» 80' di »	120	1,5	36°,8
» 85' di »	120	1	37°
» 90' di »	102	1	37°,2

Dal complesso delle nostre ricerche sul comportamento del cuore di cavia isolato, sottoposto alle O. C., possiamo affermare accertata una netta azione di acceleramento del ritmo con aumento di intensità delle escursioni diastolo-sistoliche per dosi piccole della durata di 20', come risulta dalla fig. n. 1; proseguendo ancora nell'applicazione, vedesi la fig. n. 2, si ha dapprima una diminuzione del ritmo con una maggiore ampiezza delle escursioni, quindi ancora una ripresa dell'acceleramento delle pulsazioni, però accompagnata questa volta da diminuzione di ampiezza, ed in seguito una graduale diminuzione dell'ampiezza delle escursioni e del ritmo.

Tale susseguirsi di fenomeni prima di acceleramento e poi di rallentamento del ritmo, con le modificazioni di ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche enunciate, ci riporta ancora una volta, se è necessario ripeterlo, alla considerazione della importanza che ha in Marconiterapia la dose e ci

conferma quanto già altre volte abbiamo ritrovato in ricerche analoghe; poichè se noi, come del resto si vedrà in seguito, riconosciamo una parte importante, come determinante dei fenomeni dinamici del cuore isolato, al comportamento dei vasi sanguigni sotto l'azione delle O. C. potremmo darci ragione di tale evoluzione delle esperienze tenendo presente quanto già precedentemente, in collaborazione con il prof. Cignolini, avevamo riscontrato sui capillari di rana. In tale occasione avevamo appunto affermato che il susseguirsi dei fenomeni di vasodilatazione prima, quindi di vasocostrizione ed infine di vasodilatazione paralitica era appunto in dipendenza della dose, sia che essa venga considerata come quantità di intensità di trattamento sia come prolungamento nel tempo di dosi leggere.

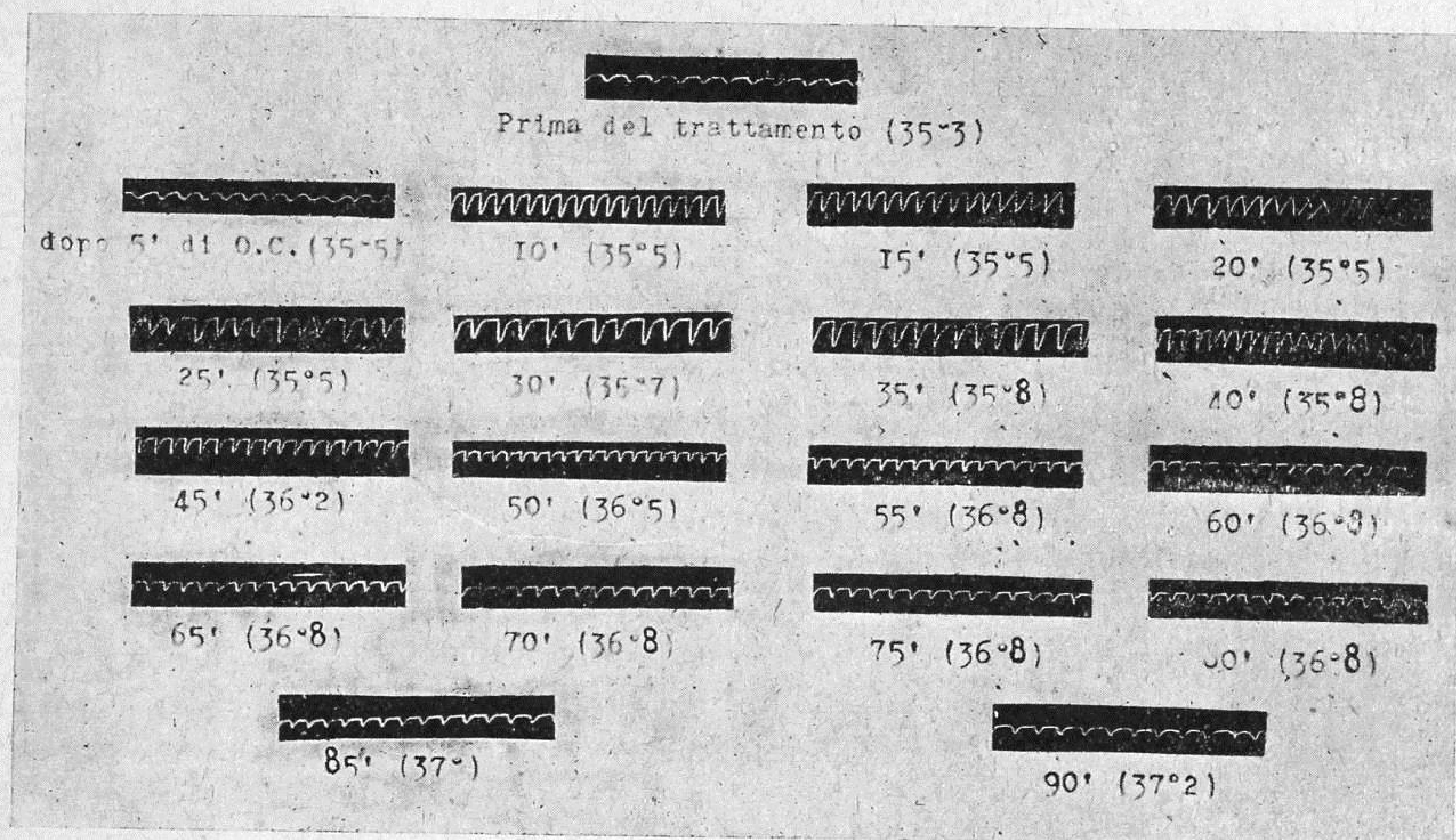


FIG. 2. — Grafiche di cuore isolato di cavia trattato con O. C. (Ringer a 37°).

Ma prima di dilungarci nella discussione dei risultati ottenuti è bene osservare quanto gli AA., che precedentemente si occuparono del comportamento del cuore sotto l'azione delle O. C., abbiamo riscontrato.

Secondo Pflomm, il quale sperimentò su cuore di rana *in situ* sospeso alla Engelmann, le O. C. determinerebbero un rallentamento del ritmo ed una diminuzione dell'altezza delle pulsazioni, effetti che mancavano dopo atropinizzazione; potrebbe quindi, secondo l'A., trattarsi di eccitamento del tronco del vago, agente secondariamente sul cuore, dal momento che questi conserva, in tali esperienze, le sue connessioni nervose integre. Gli stessi risultati denunciano Liebesny e Holzer, i quali irradiando per 15', con onda di 15 mt., con intensità lievissime, il cuore di rana *in situ* e registrando elettrocardiograficamente, avrebbero trovato una diminuzione della frequenza del 10 % circa, persistente per circa 10 minuti. Ripetendo le esperienze con la I e II legatura dello Stannius tali AA. conchiudono per una azione elettiva sui gangli nervosi del cuore.

Per contro Martini, con esperienze su cuore isolato di rana e di helix ritrova un acceleramento del ritmo, persistente anche cessata la irradiazione;

per l'intrepretazione di tali fenomeni l'A. fa osservare che l'acceleramento del ritmo è paragonabile a quello che si ha per l'aumento di temperatura di qualche grado, aumento di temperatura che verosimilmente si raggiunge in seno al miocardio anche quando non si nota nel liquido di perfusione rapidamente rinnovantesi; una pinza termoelettrica portata all'interno del cuore a contatto delle pareti ventricolari non gli ha infatti dimostrato alcun aumento di temperatura durante l'applicazione di O. C. E a convalida di tali affermazioni egli ricorda esperienze di Bergami sul gastrocnemio di rana in riposo, ove una pinza termoelettrica riportante la temperatura raggiunta all'interno del muscolo, durante l'applicazione di O. C., dimostra la produzione all'interno di temperature maggiori che quelle del liquido di immersione, e precisamente quelle temperature necessarie comunemente per determinare la contrattura del muscolo. Poichè in seguito l'aumento del ritmo del cuore persiste, quando è cessata l'applicazione, per un tempo superiore all'aumento eguale del ritmo che si ha per passaggio di Ringer riscaldato, egli prospetta l'ipotesi di un'azione esclusivamente termica delle O. C., data l'eterogeneità fisica del cuore, su parti che non influenzano il ritmo, ma che potrebbero scaldarsi elettivamente a temperature superiori e poi cedere lentamente calore alle parti termosensibili o termorecettori responsabili dell'acceleramento del ritmo stesso.

Unico ricercatore Cignolini è riuscito mediante il suo Chimografo a studiare la dinamica del cuore umano sottoposto alle O. C.; i suoi risultati collimano con quelli che Liebesny, Holzer e Pflomm hanno denunciato per cuori di animali *in situ*: risulta infatti dallo studio delle chimografie che applicazioni generali di O. C., perduranti 30' con elevazioni della temperatura rettale oltre 39° provocano tachicardia, aumento dell'ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche, accentuazione dei fenomeni contrattili e tonici del miocardio: fenomeni questi subordinati alla ipertermia in genere; invece con applicazioni locali sul torace, di debole intensità, tali da non provocare aumento della temperatura si osserva bradicardia, diminuzione dell'ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche, diminuzione dei fenomeni contrattili e tonici miocardici, variazioni volumetriche del cuore lievi e piuttosto nel senso di rimpicciolimento. E ciò non per azione sul vago-simpatico, come vorrebbero Schliephake e Pflomm, ma per azione diretta sui gangli cardiaci come Liebesny ed Holzer hanno accertato, mediante la I e II legatura dello Stannius, sul cuore di rana.

Dai risultati dei diversi AA. resta quindi accertato che l'azione sul cuore *in situ* di animali e sul cuore umano con applicazioni locali è di rallentamento del ritmo con diminuzione di ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche. Il cuore isolato invece, come dimostrano le esperienze di Martini e le nostre, o *in situ* ma privato delle connessioni nervose, come risulta dalle ricerche di Liebesny ed Holzer mediante le legature dello Stannius, ha comportamento opposto, in quanto che con piccole dosi si registra acceleramento del ritmo ed aumento dell'ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche.

In più, da quanto riferito, e che gli altri AA. non avevano determinato, con il prolungamento della dose di trattamento si può giungere ad annullare gli effetti cronotropi ed inotropi positivi del primo periodo ottenendo inversione dei fenomeni. Ho già accennato alla possibile interpretazione di tale comportamento, considerando gli effetti sui capillari sanguigni provocati

dalle O. C.: il prolungamento di trattamento determinando vasocostrizione delle coronarie, come le piccole dosi vasodilatazione, secondo quanto in seguito riporterò, produce tali modificazioni di ritmo in senso contrario.

Un fatto importante nelle nostre esperienze, come in quelle di Martini, è il controllo della temperatura: troviamo infatti che nei primi 20' di applicazione, quando maggiore è l'effetto di acceleramento del ritmo non si registrano ancora variazioni di temperatura; senza dubbio esse esistono nell'intimo del miocardio, non però così accentuate, a nostro parere, da giustificare un simile aumento di ritmo. Infatti il termometro molto sensibile da noi introdotto nel ventricolo destro (con il bulbo che era bene aderente alla parete della cavità dove liquido di perfusione, e per le condizioni anatomiche del circolo attraverso le coronarie e per condizioni meccaniche di ostruzione da parte del bulbo stesso, in scarsa o quasi nulla quantità entrava) e la pinza termoelettrica adoperata da Martini certamente ci avrebbero segnato l'aumento di qualche decimo di grado se effettivamente nell'intimo del muscolo cardiaco, di piccolo spessore nei cuori che noi abbiamo adoperato, si avesse avuto quell'aumento di temperatura di qualche grado, necessario per provocare gli effetti miocinetici in tale intensità come da noi riscontrati. Ed a maggior ragione avremmo dovuto registrare aumento di temperatura se effettivamente esistessero quelle particelle endocardiache elettivamente riscaldabili e dotate della proprietà di cedere, dopo il trattamento, calore ai recettori per mantenere l'attività cardiaca più a lungo che con altre sorgenti di calore. Il fatto poi che Bergami riesca a riconoscere all'interno del gastrocnemio di rana temperature maggiori di quelle del liquido di immersione anzichè darci ragione di tali fenomeni da noi riscontrati, ci fà porre la domanda del perchè non sia possibile anche qui stabilire siffatte differenze di temperatura con gli stessi metodi. Differente è l'impostazione delle due esperienze, ma la pinza termoelettrica, oltremodo sensibile, dovrebbe pur darci qualche minimo accenno di aumento di temperatura che invano invece cerchiamo. Certo deve esistere un aumento della temperatura endomiocardica, che difficoltà tecniche ci impediscono di riconoscere con esattezza, ma essa deve essere di minimo valore, di pochi decimi di grado e non di qualche grado.

E allora rientriamo in pieno nella questione delle azioni specifiche della Marconiterapia? Io credo non delle azioni specifiche ma delle azioni biologiche ormai note: infatti il controllo del comportamento delle coronarie ci può, a nostro parere, dare in parte spiegazione di tali fenomeni. Il prelievo del liquido di Ringer che fuoriesce da un cuore di cavia nello spazio di 30' e di quello che si ottiene dallo stesso cuore, nelle stesse identiche condizioni sperimentali in altrettanto tempo di trattamento con le O. C., ci dimostra la insorgenza, durante l'applicazione, di fenomeni di vasodilatazione delle coronarie abbastanza marcati, dal momento che in tutti i numerosi casi da noi osservati abbiamo sempre ottenuto una differenza in più, durante le O. C. di 8-10 cc. su 40-50 cc. complessivi.

Giunti a queste constatazioni possiamo quindi invocare, oltre che il calore endomiocardico, la esistenza di fenomeni circolatori riattivanti il metabolismo cellulare e che permettono perciò una produzione migliore di sostanze necessarie sul momento all'attività miocinetica ed un immagazzinamento di sostanze di riserva per un periodo successivo. E questo potrebbe spiegare anche il prolungarsi dell'attività del cuore dopo il trattamento, ol-

tre il fatto che i fenomeni di vasodilatazione delle coronarie, determinati dalle O. C., sono senza dubbio più durevoli di quelli determinati da altre sorgenti caloriche.

Quindi mentre da una parte si può concordare con Martini in quanto egli afferma sussistere verosimilmente un aumento di temperatura nell'interno del miocardio più di quanto si possa osservare nel liquido di perfusione, è da ammettere anche, in base alle nostre e sue misurazioni della temperatura endocardiaca, che tale aumento non sia di tale entità da determinare da solo i fenomeni di acceleramento del ritmo cardiaco nelle proporzioni da lui e da noi riscontrati; l'accertata vasodilatazione delle coronarie acquista certamente un'importanza notevole nel determinismo dei fenomeni sopradetti.

Cuore isolato perfrigerato. — Il secondo gruppo di esperienze, per le quali abbiamo intrapreso questo lavoro, non manca di dati interessanti poichè oltre che confermarci pienamente i risultati ottenuti sugli animali perfrigerati, ci dimostra proprietà particolari delle O. C. capaci di vincere quelle condizioni anormali, che il raffreddamento determina nell'intimo dei tessuti.

Riporto, prima di passare a considerazioni particolari, alcuni dei protocolli e relative grafiche, i quali meglio di qualsiasi commento varranno ad illustrare quanto in seguito andrò affermando.

Il cuore dell'esperienza n. 17 di Protocollo (fig. n. 3 e tabella III) fu raffreddato a 14° mediante ghiaccio posto nel cilindro contenente il serpentino e fu trattato con le O C. come descritto nella parte generale.

A 37° si osserva un ritmo di 150 pulsazioni al minuto, di ampiezza pari a 2 mm.; le grafiche prelevate durante il raffreddamento ci registrano un progressivo rallentamento del ritmo sicchè a 22° abbiamo 77 pulsazioni; a 18°, 45; a 16° ancora 45 ed a 14° 30 pulsazioni al minuto.

In questa esperienza, contrariamente alle altre non si osserva, via via che procede il raffreddamento, un aumento di ampiezza delle pulsazioni.

A 14° sospendiamo il raffreddamento ed abbiamo cura di mantenere costantemente, per tutta la durata dell'esperienza, il liquido del Ringer a tale temperatura.

Pratichiamo quindi il trattamento con O. C.: dopo 10' di trattamento registriamo ancora un ulteriore rallentamento di ritmo (21 pulsazioni al minuto); dopo 20' invece si comincia ad avvertire una ripresa con 26 pulsazioni, ripresa del ritmo che è netta ed evidente a 30' con 38 pulsazioni e così a 40' con 40 pulsazioni; di questo passo giungiamo a 90' di appplicazione con 72 pulsazioni, ritmiche, di grandezza e frequenza eguali in tutto il tracciato, mentre nei primi 70' di applicazione si poteva osservare qualche pulsazione aritmica.

Il controllo della temperatura endocardiaca ci dà i seguenti dati: alla temperatura di 37° del liquido del cilindro il termometro endocardiaco ci segna 35°,8. Questa differenza di temperatura fra i due termometri, già riscontrata nelle esperienze soprariferite, è da imputare alla dispersione di calore che avviene attraverso il cuore, esposto alla temperatura ambiente, anzichè posto nella camera calda, come di solito si usa. Ho già detto nella parte generale il perchè non adoperavamo anche noi tale dispositivo per le nostre esperienze: poichè per i nostri fini ci bastano i dati di confronto nei vari momenti di perfrigerazione e non le temperature assolute, non credo che tali differenze tra i due termometri possano infirmare i dati sperimentali ottenuti.

Con il progredire del raffreddamento i valori dei due termometri tendono ad avvicinarsi ed in seguito (la temperatura ambiente durante le nostre esperienze era 18°-20°) si ha inversione dei rapporti e cioè temperatura inferiore dentro il cilindro, per il fenomeno contrario di irradiazione del calore dall'ambiente al cuore: sicchè a temperatura di 14° entro il cilindro corrisponde una temperatura endocardiaca di 14°,5.

Durante l'applicazione di O. C. il termometro endocardiaco non ci segna alcun aumento nei primi 20', quando già comincia ad essere evidente l'azione cronotropa positiva; successivamente abbiamo un riscaldamento molto debole, con valori bassi, di gran

lunga inferiori, considerando la dinamica cardiaca, a quelli che si avevano con la stessa frequenza di ritmo durante il raffreddamento: infatti a 90' di applicazione noi registriamo un valore della temperatura di 18° 4 con frequenza di 72, mentre durante il raffreddamento con gli stessi valori termometrici riscontravamo un ritmo di 45 circa; e così nelle altre numerose tappe della nostra esperienza, come del resto si può osservare bene nella sottonotata tabella e nelle grafiche della fig. 3.

TABELLA III.

	N. delle pulsazioni al minuto	Ampiezza in mm.	Temperatura endocardiaca
Prima del trattamento a 37°	150	2	35°,8
Durante raffreddamento a 22°	77	2	21°,3
» » » 18°	45	2	18°,1
» » » 16°	45	2	16°,4
» » » 14°	30	2	14°,5
Dopo 10' di O. C.	21	2	14°,5
» 20' di »	26	2	14°,5
» 30' di »	38	2	14°,8
» 40' di »	40	2	15°,4
» 50' di »	48	2	15°,9
» 60' di »	53	2	16°,2
» 70' di »	58	2	17°
» 80' di »	60	2	17°,6
» 90' di »	72	2	18°,4

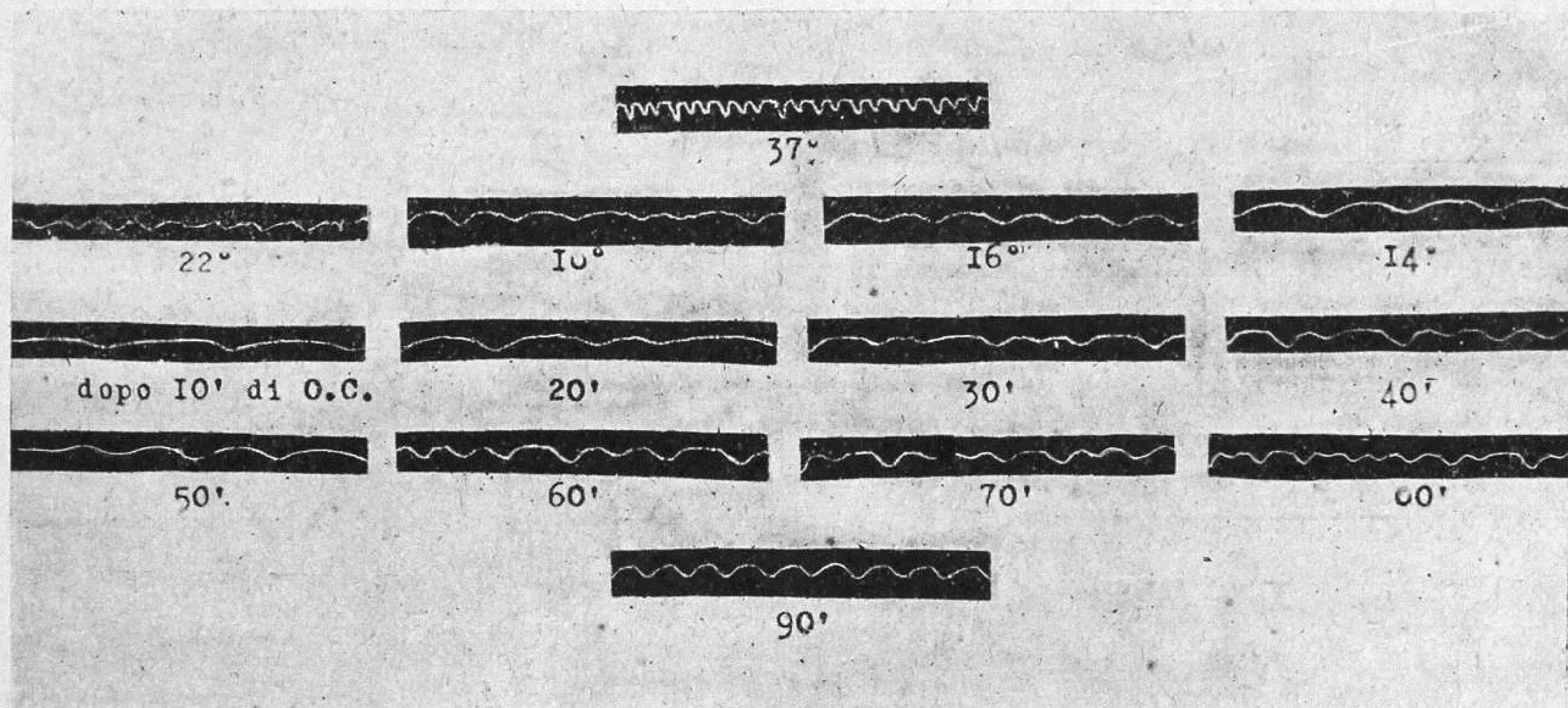


FIG. 3. — Grafiche di cuore isolato di cavia raffreddato a 14° e quindi trattato con O. C.

In un'altra analoga esperienza (N. di Prot. 32) siamo scesi ancora oltre con il raffreddamento, spingendoci sino a 11°; durante il raffreddamento abbiamo registrato il solito rallentamento di ritmo ed aumento relativo dell'ampiezza delle pulsazioni: infatti a 23° si hanno 90 pulsazioni con escursioni di 5 mm. ed a 11°, 9 pulsazioni e mezza al minuto sempre di 5 mm. di ampiezza, mentre a 37° avevamo 162 pulsazioni di 4 mm.

Con le O. C. già a 15' notiamo una ripresa del ritmo ed a 20' di applicazione essa è addirittura raddoppiata a 18 pulsazioni al minuto, con lieve riduzione di ampiezza a 4, 5 mm.; in questo momento la temperatura endocardiaca non ha subito modificazioni rilevanti. Con il progredire del trattamento si registra una ripresa evidente delle pulsazioni sino a 90' di applicazione con 34 pulsazioni al minuto.

L'ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche si è andata invece riducendo con il trattamento sicchè alla fine abbiamo valori di 3 mm.

Tale effetto inotropo negativo crediamo sia da mettere in rapporto da una parte con un fenomeno fisiologico, in quanto che è noto che con il raffreddamento unitamente ad un rallentamento del ritmo si ha sino ad un certo punto un ingrandimento delle escursioni e viceversa durante il riscaldamento (Tigerstedt). D'altra parte poichè è stato ne-

cessario eseguire le nostre esperienze senza camera cardiaca, il cuore isolato và di necessità incontro a dei fenomeni di essiccamento inevitabili, che si esplicano in un primo tempo con una riduzione di ampiezza delle escursioni. Il traumatismo sperimentale deve pure avere la sua parte importante se si pensa che in genere le esperienze tra preparazione del cuore, raffreddamento ed applicazione di O. C. duravano dalle 3 alle 4 ore circa.

Giunti a questo punto abbiamo voluto aggiungere ancora una prova: poichè il liquido del Ringer veniva costantemente mantenuto a 11° durante tutto il periodo di trattamento con le O. C., si aveva una continua fonte di perfrigerazione sul cuore, che nella pratica sperimentale sugli animali ci mancava, e la quale annullava quindi in parte i benefici effetti delle O. C. Abbiamo quindi pensato di riportare la temperatura del Ringer a 37° ed osservare in che condizioni si veniva a trovare il cuore alla fine di tale prova: le pulsazioni riprendevano nettamente raggiungendo valori quasi uguali a quelli che si avevano al principio dell'esperienza (150 pulsazioni al minuto contro le 162 di prima dell'esperienza).

I dati completi di questa esperienza e le relative grafiche sono riportati nella tabella IV e nella fig. 4.

TABELLA IV.

	N. delle pulsazioni al minuto	Ampiezza in mm.	Temperatura endocardiaca
Prima del trattamento a 37°	162	4	35°,7
Durante raffreddamento a 23°	90	5	22°,9
» » a 11°	9 1/2	5	13°,5
Dopo 20' di O. C.	18	4,5	13°,6
» 40' di »	24	4,5	14°,7
» 60' di »	28	4	15°,5
» 80' di »	32	3	16°,4
» 90' di »	34	3	17°,6
Dopo O. C.: liquido del Ringer riportato a 37°	150	2-1,5	35°,8

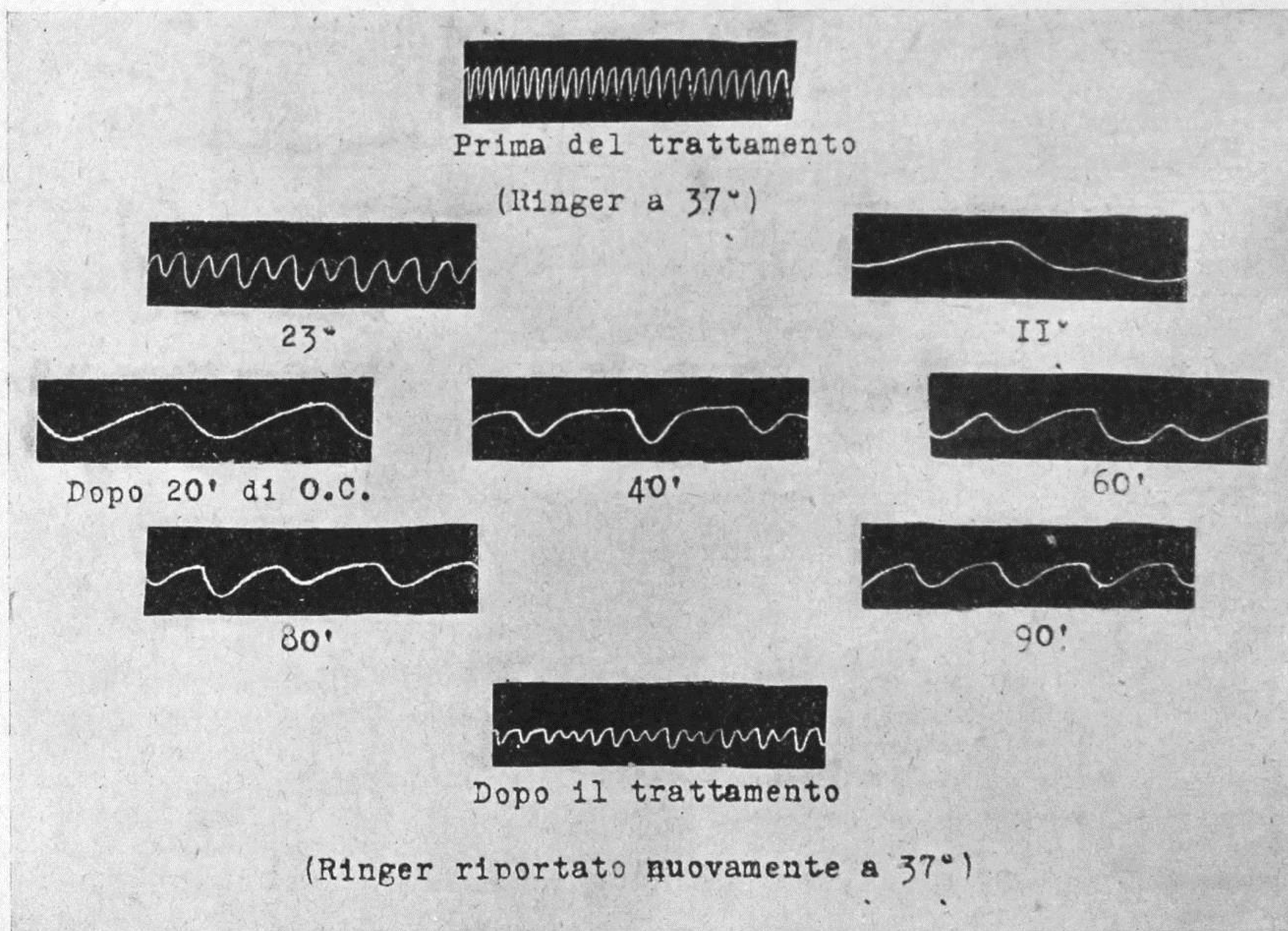


FIG. 4. — Grafiche di cuore isolato di cavia raffreddato a 11° e quindi trattato con O. C.

Dopo questi risultati ripetuti e riveduti in altre numerose esperienze, che per brevità non riporto, abbiamo voluto ancora proseguire le nostre ricerche con un ultimo controllo definitivo senza le O. C., mediante altra fonte di riscaldamento: dopo avere raffreddato il cuore con il solito sistema del ghiaccio entro il cilindro riportavamo la temperatura di questo, mediante le resistenze elettriche annesse, a 37°.

I risultati ottenuti, segnati nella tabella V ed illustrati nella fig. n. 5, furono i seguenti:

Tabella V.

		N. delle pulsazioni al minuto	Ampiezza in mm.
Prima della prova	a 37°	120	3,5
Durante raffreddamento	a 27°	72	4
» »	a 24°	72	5
» »	a 14°	60	6
» »	a 13°	36	3
» »	a 12°	32	3
Durante riscaldamento	a 21°	40	2
» »	a 27°	42	1,5
» »	a 31°	80	1
» »	a 35°	80	1
» »	a 37°	80	0,3

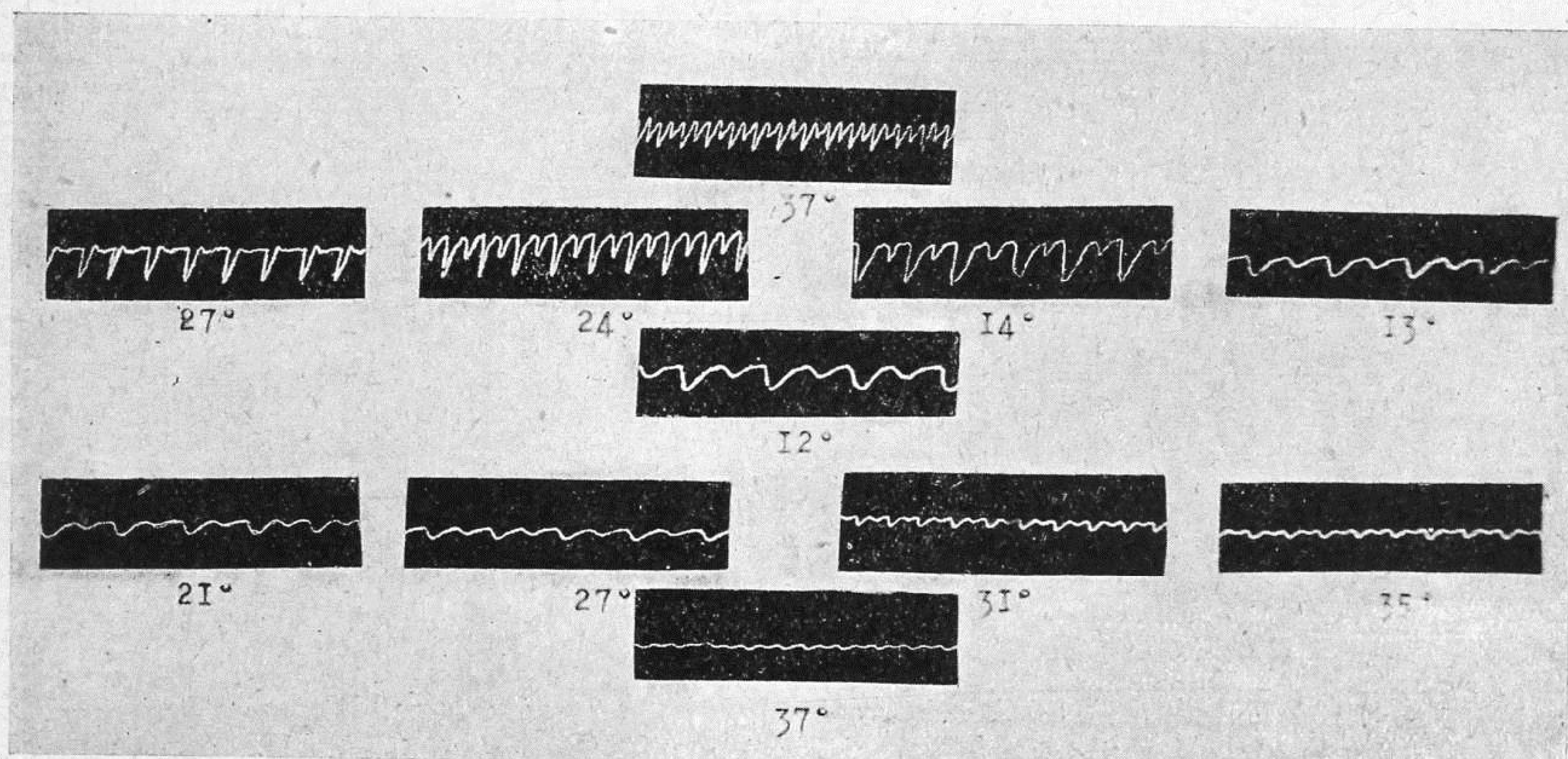


Fig. 5. — Grafiche di cuore isolato di cavia raffreddato a 12° e quindi riportato a 37°.

Con il raffreddamento del cuore a 12° diminuzione netta delle pulsazioni sino a 32 al minuto da 120 che si avevano a 37°; aumento di ampiezza delle escursioni sistolo-diastoliche da 3,5 mm. a 6 mm. sino a 14° e successivamente riduzione a 3 mm.

Durante il riscaldamento prima di registrare aumento di ritmo occorre un aumento di temperatura di ben 9° e cioè raggiungere i 21°, alla quale temperatura si riscontrano 40 pulsazioni al minuto, di ampiezza di 2 mm.; in seguito si constata ancora aumento del ritmo, con diminuzione progressiva e marcata dell'ampiezza delle escursioni, sino a giungere a 31° con 80 pulsazioni di 1 mm. Persistendo nel riscaldamento non si riesce ad ottenere altro aumento del ritmo, che resta fisso a 80 pulsazioni, mentre le escur-

sioni diastolo-sistoliche si vanno sempre più rimpicciolendo in maniera che sono appena percepibili quando il liquido del Ringer raggiunge i 37°.

Da notare che la esecuzione di questa esperienza è molto più rapida delle precedenti (30'-40') e quindi molto minore il trauma sperimentale sul cuore.

Conclusioni.

In numerose esperienze su cuori isolati di cavie portati a temperature molto basse, mediante raffreddamento del liquido del Ringer, e quindi trattati con O. C. abbiamo potuto constatare una ripresa evidente del ritmo cardiaco pur mantenendo costante la causa di perfrigeramento (v. fig. 3); nei casi nei quali dopo il trattamento, quando già si era insediato un ritmo abbastanza marcato, si è abolita la causa di perfrigerazione, riportando il Ringer a 37°, si raggiunsero valori molto vicini alla norma (v. fig. 4). Nei casi controllo, invece, nei quali il riscaldamento anzichè mediante le O. C. è stato ottenuto riportando il Ringer raffreddato alla temperatura di 37°, si osserva una scarsa ripresa del ritmo, il quale raggiunge valori molto inferiori alla norma, ed una accentuata diminuzione di ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche quale con le O. C. mai si era constatata (v. fig. 5).

Il controllo della temperatura endocardiaca dimostra poi che ad una data temperatura provocata dalle O. C. corrispondono valori del ritmo cardiaco molto superiori a quelli che con la stessa temperatura si registrassero durante il raffreddamento.

Per quanto qui, come già nel primo gruppo di esperienze che ho riportate, possa invocarsi una migliore e maggiore distribuzione del calore nell'intimo della fibrilla miocardica, considerando i valori raggiunti dalla temperatura endocardiaca durante l'applicazione di O. C. si nota che essi non sono tali da permettere di affermare che l'azione delle O. C. avvenga essenzialmente per distribuzione termica: affermazione che del resto in parte è anche negata dalle esperienze di controllo con il riscaldamento del liquido del Ringer, il quale attraverso le coronarie, mediante la distribuzione nelle arteriole, finemente si infiltra nella struttura miocardica apportando ai componenti di essa calore, se non proprio nell'intimo cellulare nelle sue immediate vicinanze.

Si è quindi autorizzati a pensare che le O. C. mediante la distribuzione endocellulare del calore unitamente alla regolazione della circolazione del liquido nutritizio attraverso i processi, noti e riaffermati da nostre eperienze, di vasodilatazione, riconduca alla norma il metabolismo cellulare più e meglio di quanto altre forme o sorgenti di calore possano determinare.

RIASSUNTO.

Sottoponendo a Onde Corte (Marconiterapia), λ mt. 6, cuori di cavia isolati a circolazione artificiale con liquido di Ringer riscaldato a temperatura di 37°, l'A. ha riscontrato effetti cronotropi ed inotropi positivi delle O. C. a deboli dosi, accompagnati da fenomeni di vasodilazione delle coronarie; effetti reversibili con il prolungamento dell'applicazione. Tali esperienze servirono di preparazione per studiare con un'altra serie di ricerche gli effetti delle Onde Corte su cuori di cavia raffreddati fino al minimo di + 11°. In questi casi l'A. potè osservare che il ritmo, il quale aveva subito

i noti fenomeni di rallentamento unitamente ad un aumento dell'ampiezza delle escursioni diastolo-sistoliche, ritornava a valori vicini alla norma mediante l'applicazione di Onde Corte impiegate con modalità particolari nel testo descritte. Cuori di controllo, raffreddati e quindi gradatamente riportati a 37° mediante il riscaldamento del liquido nutrizio, dimostrarono scarsa ripresa del ritmo con valori massimi molto inferiori alla norma.

Dal complesso delle esperienze suddette ritiene che i fenomeni miocinetici determinati dalle Onde Corte, più intensi di quelli riscontrabili con elevazioni termiche della stessa intensità mediante altre sorgenti di calore, non siano in dipendenza esclusiva della distribuzione termica — pur ricordandone la privilegiata distribuzione in Marconiterapia — ma che derivino in buona parte anche dalla accertata vasodilatazione delle coronarie dalle Onde Corte provocata.

AUTORI CITATI.

Cignolini e Olivieri. Radiobiologia Generalis, 1935, 1, 11.
Pflomm. Archiv für Klin. Chir., 1932, 1, 2.
Liebesny. *Kurz und Ultrakurzwellentherapie*. Urb. u. Schwarzenberg, Wien, 1935.
Martini. Radiobiologia Arch., 1934, 1, IV.
Bergami. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1933, 8.
Cignolini. Marconiterapia, Ed. Hoepli, 1936.
Tigerstedt. Fisiologia dell'uomo, Ed. Utet, 1934, vol. I.

III.

CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE CHIRURGICALE DE LA FACULTÉ DE PARIS
Prof. P. DUVAL

Le acquisizioni recenti della gastroscopia.

F. MOUTIER, Ancien chef de Laboratoire de la Faculté de médicine (Paris).
L. SCALFI, Medico Int. nella Clin. Med. della R. Università di Roma.

Negli ultimi dieci anni la gastroscopia, grazie allo sviluppo dei perfezionamenti strumentali, ha potuto fare dei notevoli progressi. Le ricerche svolte da Schindler, Gutzeit, Korbsch Henning e da uno di noi, autorizzano le più grandi speranze e mostrano che la gastroscopia presenta non solamente quell'interesse scientifico che nessuno saprebbe negare, ma ugualmente un interesse pratico cioè diagnostico e terapeutico.

CONSIDERAZIONI TECNICHE.

Attualmente, come è concordemente affermato da tutti gli AA., l'endoscopia non presenta più alcun pericolo per merito del gastroscopio flessibile di Wolf-Schindler.

Dopo un'accurata anestesia, benchè rapida, del faringe, è facile spingere l'estremità dell'obiettivo verso l'esofago sulla guida delle dita portate dietro alla laringe adattando la loro concavità alla curva bucco-faringea.

L'attuale campo visivo dell'apparecchio è di 90°, ciò che ha talmente semplificato il problema dell'orientazione da potersene ormai ritenere abolite le difficoltà: alcuni apparecchi posseggono però un campo assai più limitato e conseguentemente ingrandiscono le pareti osservate.

Sopratutto per consiglio di Henning, alcuni obbiettivi sono muniti di prismi retrovisivi che permettono una esplorazione più completa della regione sopracardiale e talora della piccola curvatura antrale. Alcuni hanno ancora potuto adattare alla parte inferiore dello strumento dei palloncini dilatabili che scollano la parete dal prisma e permettono così di esaminare le regioni alte della piccola curvatura.

Altri AA. preferiscono il gastroscopio sottile e rigido di Korbsch al gastroscopio flessibile di diametro maggiore.

Sono queste questioni di pratica personale e noi rimaniamo per parte nostra fedeli allo strumento pieghevole.

Infine, se ancora non è stato possibile mettere a punto la gastrofotografia a colori, è certo che le ricerche di Henning e di uno di noi mostrano la possibilità di prendere fotografie ordinarie soddisfacenti attraverso il tubo flessibile. Molti progressi tecnici si potranno tuttavia ancora realizzare in questo senso.

La perfezione degli apparecchi e la pratica degli specialisti riducono al minimo le controindicazioni alla gastroscopia.

Ricordiamo solamente che gli esami sono difficili o impossibili nelle ectasie dell'aorta, nelle deformazioni vertebrali, e più particolarmente nei malati presentanti aderenze pleuriche o mediastiniti. Quanto ai diverticoli, se bisogna sempre ricordarsi della loro esistenza ed evitare possibilmente le occasioni di fare gastroscopie ai portatori di tali anomalie, noi possiamo tuttavia affermare che noi abbiamo potuto fare più volte delle gastroscopie a pazienti portatori di diverticoli faringo-esofagei senza avere avuto alcun minimo impedimento. Non si può, almeno in tutti i casi, vedere rigorosamente tutte le regioni gastriche. Ma queste zone la cui visione è impedita si limitano del resto alla regione sopracardiale del fondo, (cioè alla zona interna della tasca d'aria) e in alcuni casi alla piccola curvatura antrale.

Talora dei fattori estrinseci limitano la nostra visibilità, come per es. un'epatomegalia, una splenomegalia e si può essere ostacolati da una forte intolleranza all'aria, come si osserva in alcune gastriti ulcerose, in alcune perigastriti e nello stomaco operato.

È eccezionale che delle emorragie sopravvengano durante l'esame velando il campo.

Infine non conviene tentare la gastroscopia nel cancro del cardias o in un cancro generalizzato del fondo tranne quando questo esame venisse legittimato dal bisogno di una diagnosi precisa. La gastroscopia dei cancri estesi deve essere in ogni caso condotta con estrema prudenza e si deve evitare d'insistere se la penetrazione dello strumento urta in una anche minima difficoltà.

Conoscenza dello stomaco normale. — Non si conoscono mai abbastanza bene la morfologia e la fisiologia precisa dello stomaco normale, il suo color rosso aranciato o rosso ciliegia, la sua tolleranza all'aria, le sue secrezioni moderate, la sua mucosa non fragile, le sue pliche numerose, fitte, dal rilievo preciso, con sinuosità sottili, e superficie d'aspetto regolarmente vellutato, la sua piccola curvatura (o via gastrica) liscia, ecc.

Nel malato in posizione gastroscopica, cioè in decubito laterale sinistro, il fondo e l'antro si vedono con una nettezza meravigliosa. L'antro è perfettamente individualizzato, separato dal corpo dello stomaco dai pilastri che delineano il rilievo dello sfintere antrale, suscettibile di chiudersi a forma di anello di chiavi.

L'antro e il piloro presentano un peristaltismo tenue e regolare. Le contrazioni dello sfintere antrale e dello sfintere pilorico sono in antagonismo e si alternano, ma compaiono sovente delle contrazioni supplementari, sopratutto nello stomaco patologico e tali contrazioni possono chiudere, biloculare lo stomaco a diversa altezza.

In altri casi si possono rilevare dei rilievi longitudinali, delle contrazioni locali che creano dei recessi specialmente alla regione sottocardiale.

Questa duttilità della motilità parietale è così grande che non è raro di vedere formarsi delle borse capaci di nascondere le lesioni della parete. Così può accadere che certe alterazioni, che si poteva credere di osservare con facoltà, restino invisibili all'esame.

Lo stomaco patologico. — Lo studio gastroscopico apporta un notevole contributo alle nostre conoscenze nosologiche: esso ci permette di conoscere il sorgere e la scomparsa delle lesioni e talora ci dà pure utili indicazioni sulla loro estensione: ci illumina sulla molteplicità incredibile dei vari tipi di lesione, e ci istruisce sulle alterazioni gastriche connesse alle malattie più più diverse, malattie endocrine, malattie del sangue, malattie della pelle, malattie anafilattiche.

Ulcera. — La gastroscopia, e soltanto la gastroscopia, ci ha permesso di cogliere nel vivo il ciclo evolutivo dell'ulcera. L'endoscopia in numerosissimi casi ha portato un utile contributo alla precisazione delle localizzazioni dell'ulcera, tanto più che in numerosi casi l'obbiettivo ci mostra lesioni invisibili alla radiografia (ulcere piatte, talora estese, o piccolissime ulcere penetranti). Le ulcere si osservano sopratutto a livello dell'angolo gastrico (fig. 6) cioè al terzo inferiore della piccola curvatura: al disopra dell'antro esse interessano principalmente la piccola curvatura portandosi piuttosto verso la faccia posteriore, più raramente si incontrano sulle faccie del fondo (figure 1 e 2) e sulla grande curvatura. Quanto alle ulcere iuxta-piloriche (fig. 5) esse sono raramente osservate, infatti l'ulcera detta pilorica è più spesso una ulcera duodenale che non interessa la mucosa gastrica che per una parte minima. Con C. Debray uno di noi ha segnalato la possibilità di ulcere sottocardiali assolutamente silenziose.

L'ulcera, come ci ha insegnato la clinica, attraversa periodi di attività e periodi di silenzio che possono essere bene seguiti coi nuovi metodi di ricerca.

L'ulcera attiva è più o meno grande ed è sorprendente di constatare la incredibile tolleranza dello stomaco verso grandissime ulcere che vengono bene sopportate (fig. 3) mentre piccolissime ulcerazioni provocano dolori atroci (fig. 2).

La lesione può essere più o meno profonda, circondata talora da un orlo rosso (fig. 2) ma più spesso provvista di un bordo infiammatorio diversamente rilevato a seconda dell'intensità dell'edema. Il fondo dell'ulcera appare talora coperto da una membrana colorita di sangue, talora da un detrito di colore più o meno giallastro. Alcune volte si dispone su una plica, assumendo l'aspetto di una fessura, altre volte invece compare in un incavo dove il suo letto si mostra più o meno profondo: a livello della grande curvatura può essere riscontrata sia su una plica, sia su una zona rilevata di edema o di gastrite mammellonata. Non è raro di riuscire ad osservare all'esame gastroscopico le pliche radianti già osservate dai radiologi. L'ulcera emorragica si mostra in alcuni casi ricoperta da coaguli aderenti, mentre in altri casi si riesce osservare un sanguinamento della sua superficie e il tessuto che la circonda è impregnato da residui ematici che formano una specie di alone rosso. Nel lago mucoso è presente sangue in quantità variabile. ma l'endoscopia ci fa porre una domanda che può sembrare strana: è sem-

pre l'ulcera che sanguina? Certamente no, si possono riscontrare associate erosioni emorragiche, erosioni puntiformi da cui gocciola sangue, e ciò abbiamo ancora osservato in un caso recente in cui l'ulcera classica non sanguinava! In altri casi sembra che vi possa essere un sanguinamento diffuso della mucosa dello stomaco senza che l'ulcera stessa partecipi all'emorragia. Ed in un malato in cui fu effettuata una gastroscopia quattro ore circa dopo una ematemesi non vi erano più tracce di sangue nello stomaco e l'ulcera non presentava alcuna traccia emorragica.

Nei periodi di silenzio clinico l'esame gastroscopico mostra l'ulcera piatta, pallida, senza orlo, sovente più o meno scomparsa (fig. 4) e alcune ulcere sembrano evolvere verso una cicatrizzazione totale: la cicatrice stessa può ridursi a una piccola chiazza biancastra a livello della quale si forma un cercine o si raggruppano alcune pliche a forma di stella (fig. 6). Bisogna qui sottolineare uno dei reperti più importanti della gastroscopia: un ulceroso che non soffre può indifferentemente avere un'ulcera totalmente cicatrizzata, un'ulcera latente o un'ulcera profonda con cercine edematoso, anatomicamente attiva, benchè clinicamente silenziosa.

Non vogliamo qui insistere su altri capitoli interessanti dello studio endoscopico dell'ulcera, come le ulcere nane (fig. 1), le ulcere giganti (fig. 3), le ulcere multiple, le gastriti erosive o ipertrofiche associate, per non sorpassare i limiti di questo lavoro.

La endoscopia apporta in alcuni casi utili cognizioni alla radiografia; si conoscono con grande precisione le varietà e le particolarità dell'immagine radiografica dell'ulcera dopo i lavori Elischer, Forssell, Berg, Gutzeit, Gutmann, Mario Donati, Oviedo Burtos, e si è sopratutto rivolta l'attenzione alle immagini cavitarie riscontrabili sulle due curvature: nicchie semplici, nicchie di Haudeck con bolla d'aria, ecc. Qualunque sia la loro grandezza queste nicchie piccole, medie o grandi possono corrispondere alla cavità dell'ulcera, ma spesso l'immagine diverticolare non rappresenta l'ulcera solamente, ma l'ulcera più qualcosa, come uno di noi ha dimostrato da lungo tempo. Si forma in realtà una borsa, dovuta senza dubbio a una specie di atonia locale del tessuto all'altezza del fondo dell'ulcera, con ipertonia periferica, e tale borsa capace di contrarsi può ostacolare la visione delle lesioni. Questo fatto può essere facilmente constatato alla gastroscopia, mentre rarissimamente è osservabile alla radiografia, benchè in un malato di P. Duval noi abbiamo avuto la fortuna di vedere una magnifica nicchia della piccola curvatura apparire e scomparire nel corso di uno stesso esame radiografico.

Questa possibilità dello stomaco di chiudere la lesione in una borsa estrinsecandola così in certa maniera dalla cavità del fondo, e di fare scomparire poi questa nicchia e di ristabilire la regolarità della parete, spiega le guarigioni brusche e ultrarapide delle ulcere cavitarie, in questi casi vi è solamente un appianamento della lesione per scomparsa delle perturbazioni locali della muscolatura mentre nei casi in cui la scomparsa della nicchia è più lenta, richiedendo da otto a dieci giorni, ciò va senza dubbio riferito alla scomparsa del cercine edematoso che interessa i margini dell'ulcera.

Si osserva talora alla radiografia una nicchia invertita, cioè una tasca convessa sporgente, più o meno profondamente dal contorno della piccola curvatura. Queste nicchie o meglio queste specie di lacune corrispondono, come lo dimostra l'endoscopia a ulceri tumorali: la lesione rimane nascosta

nella massa di edema infiammatorio o si approfonda alla sua sommità. Questi edemi che circondano l'ulcera spiegano le rigidità locali che si riscontrano talora nella malattia di Cruveilhier.

Si possono ancora osservare a livello dell'ulcera semplice, ma intensamente infiammata delle immagini radiologiche che ricordano gli aspetti degli stadi iniziali del cancro. La radiografia e la endoscopia permettono parallelamente di riconoscere delle pieghettature che si irradiano attorno all'ulcera.

Vogliamo ancora ricordare che la gastroscopia ci ha rivelato ulcere passate completamente sconosciute in pazienti affetti da dispepsie banali.

Tumori benigni. — I tumori benigni vengono solitamente scoperti casualmente e sono ora dei polipi isolati, senza alcun segno clinico, ora dei polipi estesi (poliposi) o masse più importanti (schwannomi, leiomiomi). Questi tumori possono essere silenziosi o accompagnarsi a disturbi dispeptici e anche emorragie. Si riscontrano solitamente a livello della bolla d'aria o all'entrata dell'antro (fig. 25).

Il cancro. — Noi non insisteremo sull'aspetto del cancro diffuso in una fase avanzata della sua evoluzione, questi dati d'anatomia patologica corrente essendo ormai classici al momento attuale. Al contrario la diagnosi precoce del cancro può a nostro avviso largamente beneficiare dell'endoscopia gastrica in stretta collaborazione con lo studio radiologico. I lavori del II Congresso Internazionale di Gastroenterologia (Parigi 1937) hanno dimostrato quale interesse sia rivolto a queste ricerche.

Le relazioni e i lavori di Gutmann, di Prevôt per la radiologia di Bonadies, R. Chevalier, Freemann, Henning, Jutras, F. Moutier, Netousek, G. Rosanoff, Schindler e Wirtz per la gastroscopia hanno portato notevoli contributi a queste ricerche.

Sia che le nostre ricerche siano d'ordine radiologico o gastroscopico, con la diagnosi precoce del cancro ci si propone due scopi: stabilirne l'esistenza e riconoscerne l'operabilità.

L'endoscopia ci mostra degli aspetti assai differenti a seconda che le lesioni iniziali infiltrano, vegetano o ulcerano.

A seconda della localizzazione gastrica si possono avere notevoli differenze dell'aspetto: si può osservare un rigonfiamento delle pliche (fig. 7, 8) o la comparsa di una placca biancastra rigida (fig. 9). Sovente l'infiltrazione delle pliche per esempio a l'altezza dell'antro, determina una angolatura fissa ed Henning ha con ragione insistito sugli aspetti triangolari o quadrangolari costanti, testimoni di una infiltrazione talora limitata ai pilastri. Tali lesioni corrispondono agli aspetti radiologici di rigidità localizzata, e sopratutto « d'image en plateau encastré » di Gutmann.

Spesso e sopratutto il cancro recente del fondo si rivela con una zona più o meno estesa di gastrite ipertrofica irregolare, disordinata (fig. 9) qua e là polipoide, e questa ipertrofia della mucosa, questo aspetto polipoide si limitano qualche volta a una o due pliche.

Sovente si hanno gli stessi reperti anche nell'antro. Non vogliamo insistere ulteriormente sui dettagli di questi aspetti gastroscopici del cancro che si possono trovare nella relazione di uno di noi al Congresso sopracitato. Queste gastriti ipertrofiche si rivelano ancora all'esame radiografico con delle rigidità localizzate o con aspetti finemente lacunari delle curvature o delle faccie.

Le vegetazioni isolate derivano ora da polipi degenerati, ora da una neoplasia dell'antro vegetante sin dall'inizio: esse sono sovente viste di profilo e si trovano nascoste parzialmente dai pilastri (fig. 11 e 12). Alla radiografia esse corrispondono a delle lacune variabili centrali o marginali.

Le ulcerazioni che derivano sovente da lesioni in una fase più avanzata delle precedenti, presentano gli aspetti più diversi, dalle perdite di sostanza a fondo sanioso o ematico (fig. 10) contornate da cercini più o meno orlati, sino alle ulcerazioni crateriformi, passando per le forme di ulcerazioni assolutamente piane, velate da false membrane difteroidi. Alla radiografia esse corrispondono a nicchie di forme differenti, coi bordi più o meno regolari: esse corrispondono in altri casi alla « niche encastrée » di Gutmann.

L'occlusione tumorale del cardias permette piuttosto la esofagoscopia che la gastroscopia (Henning); a livello del piloro si notano in taluni casi minuscole vegetazioni di difficile osservazione potendo le onde peristaltiche della parete gastrica proiettarle nel duodeno al momento della chiusura del piloro. Uno di noi ha osservato un piccolissimo cancro innestato su un'ulcera e che determinava solamente una anomalia della chiusura del piloro. La rigidità del piloro, le placche liscie antrali juxta-piloriche (R. Chevalier) forniscono un diagnostico dei più precisi, ma rappresentano un cancro già esteso.

Bisognerebbe ancora segnalare nel cancro a forma anemica, quelle placche bianche più o meno ipertrofiche che si riscontrano nell'antro o nella faccia posteriore; e nel cancro colloide quelle colate di nodosità ambrate, gelatiniformi che si osservano su pliche talora conservate.

La diagnosi di operabilità deve tenere conto del fatto che la lesione istologica sorpassa sovente la lesione visibile, tuttavia in alcuni casi l'endoscopia può fare credere a una lesione più estesa di quella che essa è in realtà e ciò può avvenire per la congestione e l'edema dei tessuti ancora sani ai confini con l'epitelioma; gastriti mamellonate o polipoidi, delle placche d'atrofia in anemici cachettici hanno potuto essere a torto interpretate talora come cancri.

L'ulcera cancro. — La diagnosi d'ulcera cancro è facile allorchè sul margine di una ulcera tipica si osserva una vegetazione sporgente (fig. 26) una granulazione a margini netti, una colata epiteliale che si diffonde sui bordi. Può essere al contrario molto difficile o impossibile, al di fuori del laboratorio, porre una diagnosi sicura delle ulceri callose, con bordi irregolari, ispessiti, con cavità di grandi dimensioni.

Endoscopia e radiografia nella diagnosi del cancro. — L'endoscopia permette in alcuni casi di evitare una laparotomia esploratrice. Il radiologo segnala talora delle vaste lacune antrali che si potrebbero ritenere cancerose e che non corrispondono ad alcuna lesione gastrica come può essere dimostrato per mezzo della gastroscopia. Questo errore sembra essere sopratutto nei ptosici provocato da compressione epatica. Per contro bisogna fare ogni riserva per quelle rigidità segmentarie che non danno segni all'endoscopia.

Le gastriti. — Le gastriti il cui studio accurato è stato possibile solamente per mezzo della gastroscopia, sono probabilmente tanto numerose e varie come le dermatiti, ma disgraziatamente esse sono ancora ben lungi d'essere ugualmente conosciute.

Associate all'ulcera, al cancro, si riscontrano in una infinità di tipi in tutte le sindromi dispeptiche e in gran numero di sindromi morbose, senza manifestazioni gastriche, malattie del fegato, della vescica biliare, del sangue, della pelle, delle ghiandole endocrine, ecc. Qui specialmente, lo ripetiamo, appare la necessità di conoscere a fondo la morfologia dello stomaco normale, per apprezzare rapidamente e completamente delle alterazioni talora minime della mucosa malata. Si possono riscontrare su queste lesioni elementari dello stesso tipo, di quelle che si vedono sulla pelle, disturbi secretori, squame, papule, pustole, ecc.

Delle diverse manifestazioni possibili quelle che noi chiamiamo « alteranti » sono piuttosto acute, parossistiche, le altre « evolutive » corrispondono sopratutto a dei processi cronici.

Ma queste divisioni essenzialmente schematiche non pretendono di stabilire dei quadri definitivi ed esse sono semplicemente utili per la nostra esposizione.

Tra le alterazioni elementari della mucosa vanno poste le variazioni della secrezione e sopratutto la sua esagerazione o ipermixia. Questa gastrite catarrale si trova di regola associata a depositi poltacei nel cancro e in un gran numero di altre condizioni patologiche.

La gastrite poltacea si osserva in numerose malattie, dispepsie varie, dermatosi, disturbi endocrini e non è rara nelle sindromi dolorose con orario precoce o semitardivo. Associata alle chiazze eritematose che si possono riscontrare essa forma una sindrome eritemato-poltacea d'osservazione frequente (fig. 16). Si possono avere infine nello stomaco delle papule come nel *lichen planus* (fig. 15) o degli elementi acneiformi come nella gastrite *boutonneuse* descritta recentemente da uno di noi e di cui si ignora ancora la patogenesi.

Le vescicole sono molto rare e noi non ne abbiamo osservato che un caso. A queste lesioni si associano molto sovente degli edemi infiammatori, (fig. 14 e 17) già segnalati nell'ulcera, edemi formanti delle chiazze diffuse, dei cercini, o rigonfianti a forma di canna d'organo un certo numero di pliche.

Colle gastriti elementari si associano frequentemente gastriti ulcerose, l'obiettività delle quali è estremamente varia: si tratta in alcuni casi di erosioni al limite della visibilità le une puntiformi (fig. 14) le altre sotto forma di tenui escoriazioni del fondo delle pliche, in altri casi invece assumono maggiori dimensioni con forma arrotondata o di fessura, lineari o stellate (fig. 16) di colorito giallo, grigio, o verdastro.

Esiste una gastrite aftosa assolutamente analoga alle afte della bocca e può con esse coincidere (fig. 15).

In alcuni casi si potranno osservare vaste erosioni piane a contorni arrotondati o con aspetto di carta geografica. Infine alcune gastriti ulcerose sono assolutamente generalizzate, le une atrocemente dolorose, le altre completamente silenziose.

Quanto alle gastriti evolutive croniche esse comprendono dei processi ipertrofici che vanno dallo stato mammellonato regolare o irregolare (fig. 13) generalizzato o segmentario, in pliche o a chiazze, sino alla gastrite polipoide.

Le gastriti atrofiche (fig. 17 e 18) che ritroveremo più avanti sono assai

numerose, anche esse hanno un aspetto variabile e la mucosa passando per gli stadi lisci a quelli sempre più accentuati, va dal semplice spianamento sino a un notevole assottigliamento, assumendo un color fosco o biancastro, talora madreperlaceo, lasciando vedere per trasparenza la rete vasale sempre più fitta. Queste gastriti atrofiche si vedono nelle vecchie dispepsie, nelle sindromi acloridriche, nei diversi tipi di anemia (fig. 17, 23 e 24) e di dermatosi, nelle colecistiti croniche. Esse possono, ma non costantemente osservarsi nel vecchio, ed è certo il fatto che non esiste una atrofia senile sistematica della mucosa gastrica.

In alcuni casi, come nella anemia perniciosa, l'atrofia gastrica inizia frequentemente in aree isolate che finiscono per confluire. Si comprende che tutte queste gastriti possono presentare le combinazioni più complesse e che alcuni dei tipi precedenti si riscontreranno nello stesso soggetto.

Sifilide gastrica. — Questo polimorfismo si riscontra nella sifilide gastrica, alcune forme della quale sembrano abbastanza nettamente specifiche: ulcere piatte, estese, giallastre, a bordi scollati, linite con gastrite, gastrite ipertrofica.

Alcune gastriti sifilitiche studiate da uno di noi con Girault e Debray simulano il cancro a placche gastrico (fig. 19 e 20). Esse risiedono frequentemente sulla faccia posteriore un pò al disotto del cardias. Sensibili all'arsenico, al mercurio e al bismuto esse guariscono lentamente e sono suscettibili di ricadute impressionanti prima della guarigione finale.

Questi pseudo cancri si presentano del resto in soggetti che non presentano una sifilide manifesta. La loro struttura esatta è ancora sfortunatamente sconosciuta per mancanza di esami istologici.

Le gastridi. — Uno di noi ha proposto di raggruppare sotto questo nome le manifestazioni allergiche dello stomaco, degli edemi, alcune porpore, alcune erosioni con evoluzione assai rapida. P. Chevalier e Moutier hanno così osservato nell'edema di Quincke enormi edemi di forma sferica che ostruivano in parte il lume dello stomaco. Essi hanno visto nell'orticaria degli edemi piani estesi o limitati, infiltranti i pilastri, deformanti l'antro (fig. 21). R. Chevalier ha pubblicato dei notevoli casi in cui sotto l'influenza di intossicazioni acute si osservano nello stomaco degli edemi e delle ulcerazioni fugaci.

Le dermatosi. — Lo stomaco presenta nelle dermatosi delle reazioni frequenti ma irregolari, e non si può stabilire uno stretto parallelismo fra determinate dermatosi e i diversi aspetti e reazioni dello stomaco. Non è raro di riscontrare nell'eczema vero, delle fasi edematose acute dello stomaco, talora delle erosioni. Le gastriti acute si osservano piuttosto nelle dermatiti acute tossiche o infettive e diversi tipi di gastrite sono stati diagnosticati durante il decorso di alcune manifestazioni seborroiche. Chiazze di lichene gastrico sono state trovate in malati presentanti un lichene piano delle mucose. Infine delle gastriti atrofiche più o meno intense sono state viste nelle eritrodermie benigne della regione genito crurale e in diverse neurodermiti.

Le malattie del sangue. — Forse è nelle malattie del sangue che la gastroscopia ha fatto la più ampia messe di acquisizioni nuove, così a lato di

eruzioni di porpora endogastrica associate a manifestazioni cutanee più o meno estese, P. Chevalier e F. Moutier hanno scoperto una porpora gastrica « essenziale » (fig. 22).

Questa singolare malattia consiste in una porpora cronica dello stomaco che può evolvere per degli anni, senza alcuna manifestazione cutanea, sia in ammalati presentanti un'anemia ipocromica banale, sia dei disturbi dispeptici leggeri.

Le sindromi anemiche presentano delle caratteristiche assai individualizzate. P. Chevalier e F. Moutier, riprendendo e completando i lavori di Schindler, Gutzeit, Henning, hanno mostrato l'esistenza di un rapporto netto fra le modificazioni della mucosa gastrica e le alterazioni del sangue. In più casi di anemia aplastica pura sono state trovate delle chiazze di porpora sullo stomaco: nella clorosi di osserva di solito una gastrite atrofica più o meno diffusa, senza parallelismo stretto fra l'intensità dell'atrofia e quella dell'anemia (fig. 23).

Nella malattia di Biermer-Addison, si vedono delle lesioni assolutamente caratteristiche, si osserva una atrofia diffusa con aree madreperlacee (fig. 24). Queste placche si distaccano talora con una nettezza straordinaria sul tessuto assottigliato che le circonda, compaiono da prima a livello del pilastro antrale anteriore per fare in seguito il giro del ferro di cavallo antrale.

Sono placche lucenti, che riflettono la luce, talora circondate da un leggero cercine, e sono sovente orlate da precapillari raggiati o percorse da ramificazioni vascolari.

Nei casi gravi tutta la mucosa presenta questo aspetto: la sua sottigliezza diviene accentuatissima sopratutto al disotto del cardias, dove si osserva il tessuto ripiegarsi e afflosciarsi sotto l'influenza dei movimenti respiratori e compare allora una rete venosa estremamente estesa.

La riparazione della mucosa nei pazienti affetti da anemia perniciosa è possibile e va di pari passo con l'evoluzione della formula sanguigna: sotto l'influenza della terapia specifica l'emogramma da ipercromico diviene ipocromico e sulla mucosa si cancellano le placche madreperlacee secondo un processo complesso e compare un'atrofia diffusa banale come nelle anemie ipocromiche. Non insisteremo quî sull'aspetto e sul significato dei pseudotumori antrali e dei cancri veri che possono complicare le gastriti atrofiche biermeriane. Alcuni dei disturbi precedenti (atrofia diffusa, aree madreperlacee) possono osservarsi senza anemia in malati portatori di lesioni coincidenti di solito con qualche anemia (prurigo leucodermico, lingua di Hunter, metanemia di P. Chevalier).

Le emorragie. — Una delle ricerche più importanti che autorizzano la gastroscopia, è la ricerca del punto di origine di un'emorragia. Le constatazioni che si possono fare su uno stomaco che sanguina sono spesso impreviste e talora sconcertanti: striature sanguinanti di porpora acuta, ematoma in una splenomegalia, gemizio diffuso, erosioni puntiformi emorragiche che accompagnano in piena emorragia un'ulcera di Cruveilhier che non sembra partecipare per nulla alla perdita di sangue, ecc. Al di fuori di questi casi, si possono osservare ematemesi o melena con decorso ulceroso classico, in associazione con erosioni puntiformi che vanno da lesioni simili a una puntura di pulce sino alle ulcerazioni di più millimetri, con erosioni lineari, con una ulcerazione unica.

Si possono ugualmente riscontrare delle ematemesi ripetute associate a gastriti atrofiche varicose. È interessante di ricordare ancora come M. Villaret e Moutier hanno insistito sull'assenza di vene visibili a livello dello stomaco dei cirrotici che presentavano delle emorragie.

Lo stomaco operato. — Lo studio dello stomaco operato è uno dei capitoli più interessanti della gastroscopia, poichè è uno di quelli che può apportare alla clinica un contributo pratico importante. L'esame dello stomaco può essere reso difficile per più ragioni: incontinenza dello stomaco per l'aria insufflata, questa sfuggendo dal tenue man mano che viene introdotta; intolleranza all'aria per l'influenza di gastriti e periviscerti; zone in cui è impedita l'osservazione in seguito a deformazioni dovute all'operazione o alla perigastrite.

Per apprezzare gli aspetti patologici dello stomaco operato, conviene avere una buona conoscenza dell'aspetto normale di una stomia (fig. 27) o di uno stomaco resecato (fig. 29). Non vanno prese per lesioni tumorali delle pliche o angolature insolite, per es. alcune sporgenze rientranti che si producono al di sopra di una G. E. o alla altezza dell'orificio di comunicazione. Si osserva spesso, a livello dei margini resecati, nel Polya per es., delle rilevatezze polipoidi che bisogna nettamente distinguere da una infiltrazione per recidiva, nè si deve prendere per un tumore un'ernia più o meno intermittente, più o meno pronunciata del tenue nello stomaco.

A livello dello stomaco si osservano sovente delle deformazioni, atresie per spasmo o per infiammazione edematosa, posizione anormale per rotazione dello stomaco dovuta alla periviscerite. Il margine della G. E. può essere punteggiato da erosioni multiple e a livello di queste gastro-digiuniti ulcerose persistono sovente dei fili (fig. 30) e ciò per molti anni dopo l'operazione. L'ulcera digiunale o gastro digiunale (fig. 28) è più rara che la gastrodigiunite ulcerosa ed è pure più difficilmente osservabile alla endoscopia.

La gastroenterostomia è spesso fatta troppo lontano dall'antro, attorno ad essa e talora a grande distanza si estendono l'edema, la congestione, i detriti poltacei. L'ipermixia è frequente, e ulcerazioni diverse, chiazze emorragiche sono di osservazione banale, mentre al contrario sono rare le placche atrofiche. Bisogna ancora saper distinguere a livello di una G. E. l'estensione di un neoplasma.

I margini di una resezione (Polya, Finsterer) presentano come nella G. E., con una certa frequenza, delle lesioni ulcerose e si può ugualmente distinguere all'altezza dell'orificio di comunicazione sia un'ulcera digiunale o gastrodigiunale vera, sia una gastrodigiunite ulcerosa (fig. 30).

Benefici dell'endoscopia. — Noi speriamo di avere motivato con questo rapido esame, l'interesse contemporaneamente pratico e scientifico della gastroscopia.

In una malattia classica come l'ulcera, l'endoscopia ha precisato i caratteri dei periodi di riposo con ulcera allo stato di latenza o cicatrizzazione completa, le riprese dell'evoluzione, la tolleranza imprevista dello stomaco verso certe lesioni; ha stabilito il significato variabile delle nicchie o immagini cavitarie radiologiche, ha mostrato la realtà della formazione e scomparsa di edemi infiammatori più o meno estesi.

Per il cancro, l'endoscopia gastrica non è naturalmente in opposizione

ILLUSTRAZIONE DELLE TAVOLE.

(Tutti i disegni riprodotti in questo lavoro sono inediti ad eccezione delle figure 3, 23, 24. Il bottone di orientazione indica il luogo verso il quale si trova diretto il prisma dell'obbiettivo).

Tavola I (Ulcera).

Fig. 1. — Ulcera della faccia anteriore in vicinanza del pilastro anteriore. Uomo di 37 anni sofferente da sei anni di dolori tardivi. Alla radiografia: disturbi pilorici.

Fig. 2. — Ulcera emorragica del pilastro anteriore in un uomo di 51 anni sofferente da 10 anni di crisi di dolori tardivi. Alla radiografia: aspetto irregolare della piccola curvatura antrale.

Fig. 3. — Ulcera gigante della faccia posteriore del fondo estesa verso il pancreas (si vede la lobulazione ghiandolare). Uomo di 53 anni che soffriva solamente da 6 settimane: grossa nicchia sulla radiografia.

Fig. 4. — Ulcera dormente della piccola curvatura, fondo grigio pallido, cercine attenuato. Donna di 20 anni affetta da eczema e che non sentiva che disturbi dispeptici vaghi.

Fig. 5. — Ulcera juxtapilorica (faccia anteriore dell'antro) in via di cicatrizzazione. Esame radiologico negativo. Uomo di 30 anni con una sindrome ulcerosa banale.

Fig. 6. — Ulcera nel luogo di elezione (piccola curvatura presso l'angolo gastrico) in via di cicatrizzazione. Increspamento della mucosa e grosse pliche irradianti. Esame radiologico negativo. Uomo di 60 anni che presentava da tre mesi dolori semitardivi con dimagramento notevole tanto d'aver fatto pensare a un cancro. Guarigione con terapia medica.

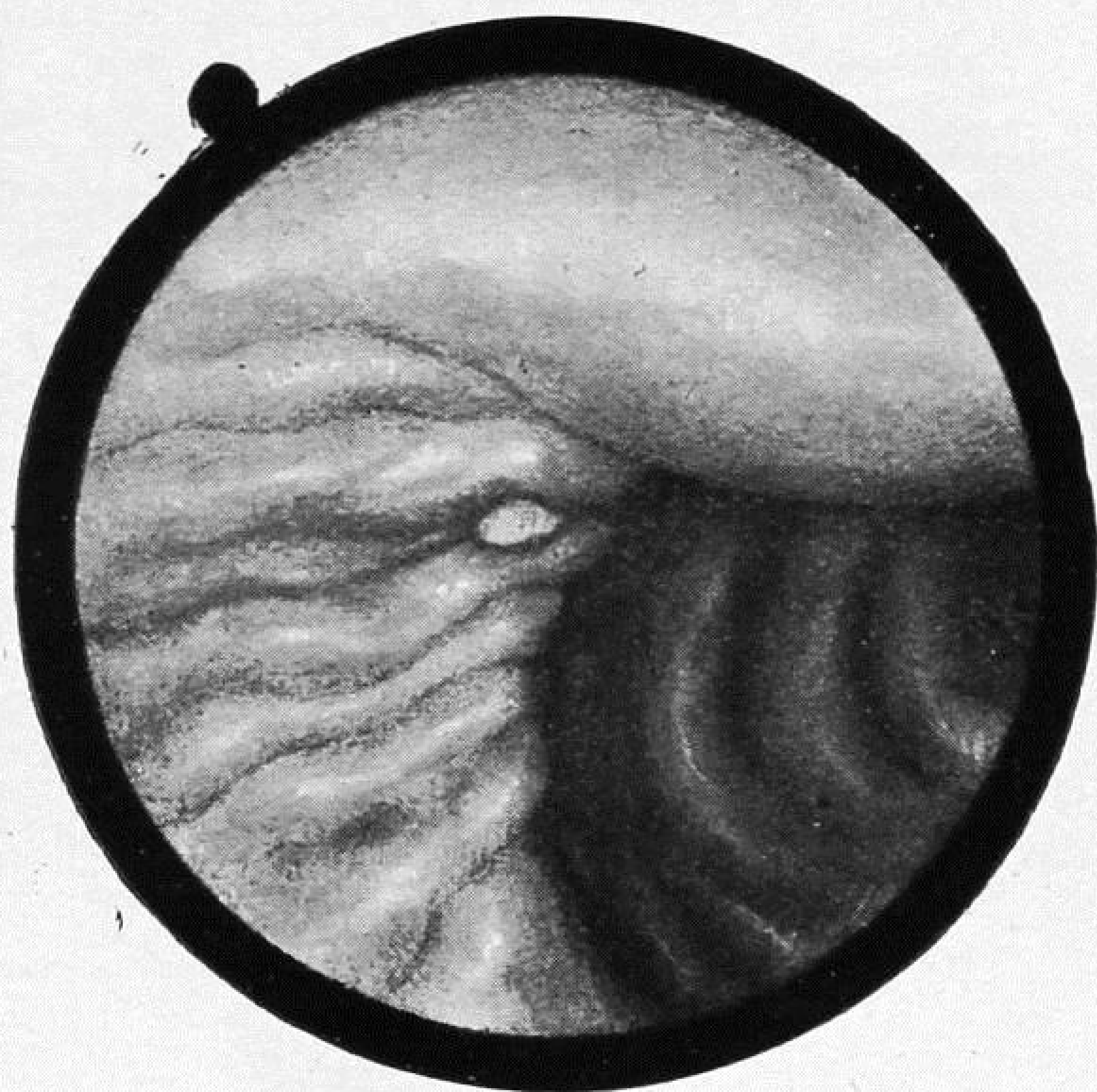


Fig. 1.

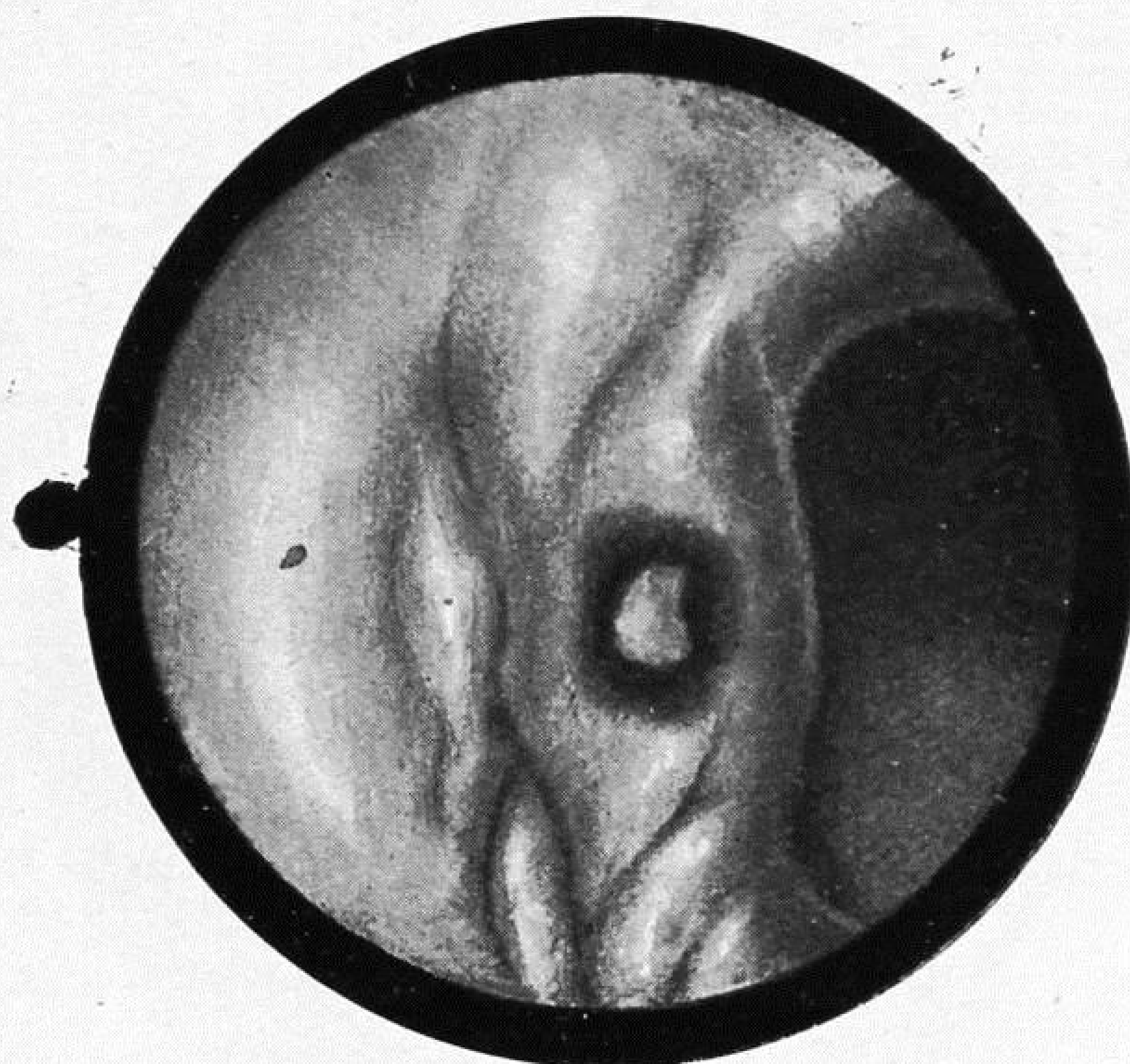


Fig. 2.

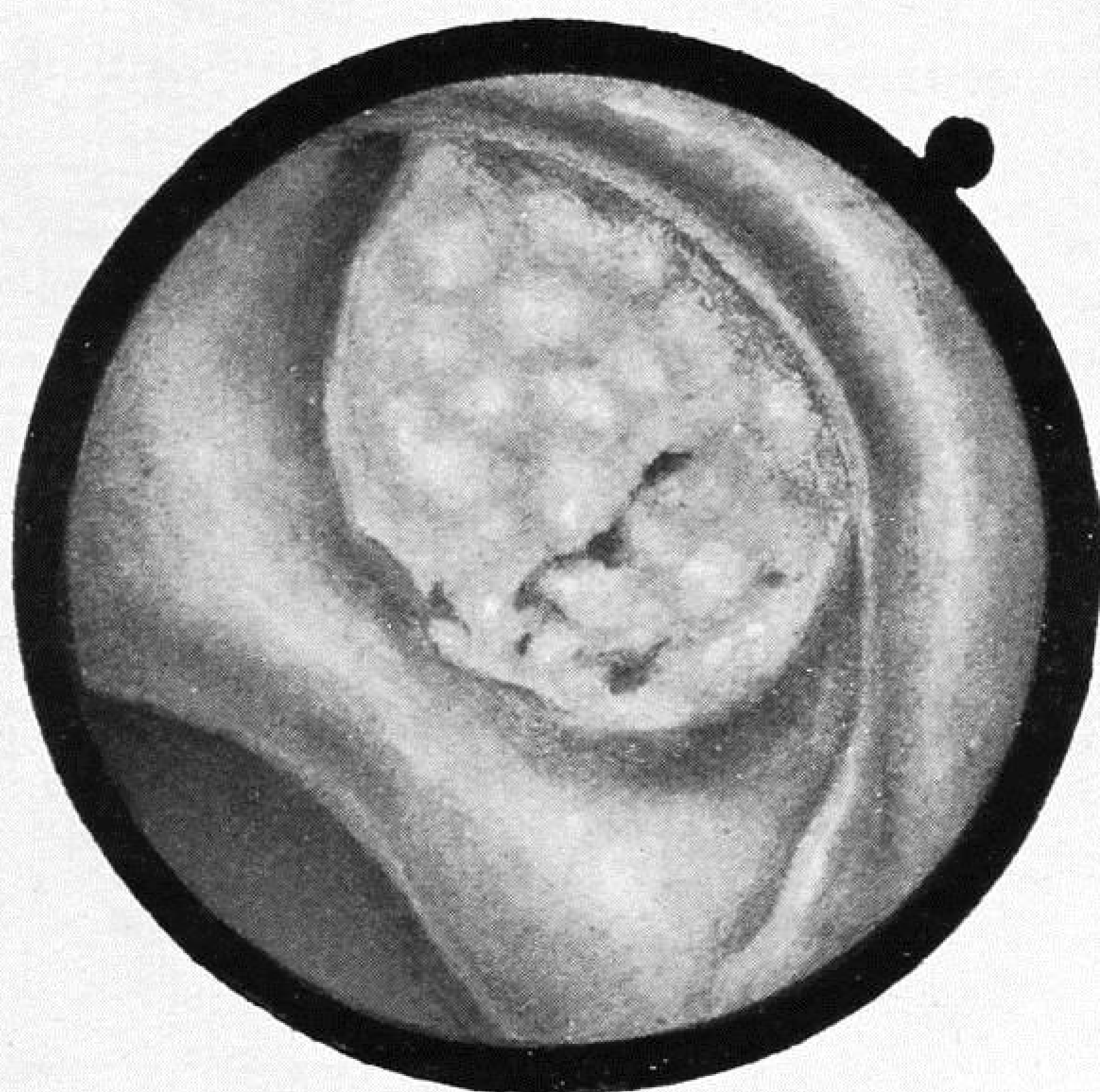


Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.

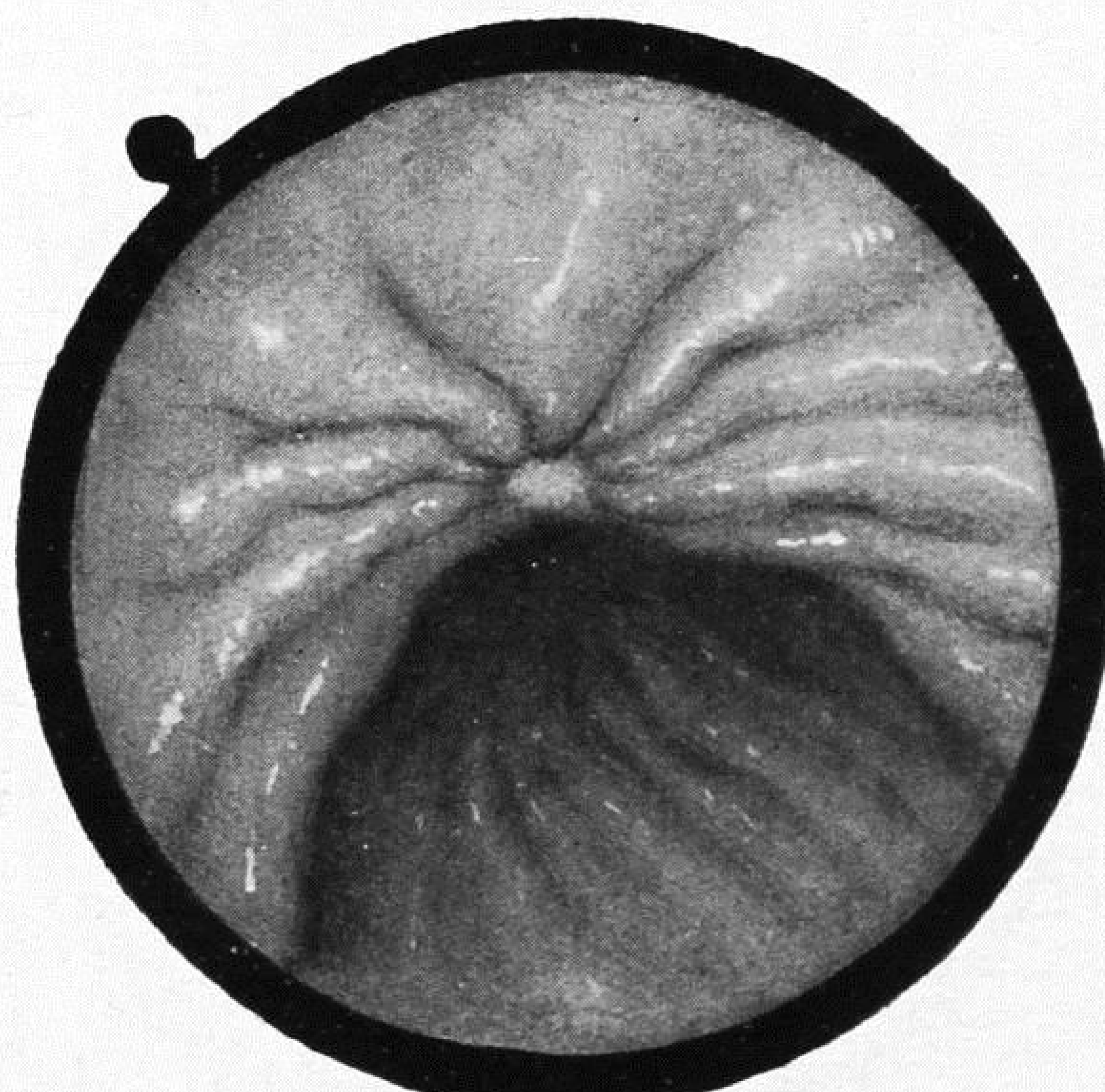


Fig. 6.

Tavola II (Cancri).

Fig. 7. — Cancro recente della faccia posteriore, al di sotto del cardias: infiltrazione tumorale in un antico sifilitico di 53 anni presentante un'anemia perniciosa con dimagramento notevole datante da 3 mesi.

Fig. 8. — Cancro recente della faccia posteriore del fondo; infiltrazione con masse pianeggianti. Gastrite atrofica con vasi visibili a sinistra della lesione. Donna di 60 anni con dimagramento da 6 mesi, sindrome dispeptica banale poco intensa. Sulla radiografia si osservava un aspetto dentellato della piccola curvatura al disotto del cardias su un'altezza di 5 cm.

Fig. 9. — Cancro all'inizio, placca biancastra rigida, circondata da una mucosa edematosa, estesa sulla faccia anteriore e sulla piccola curvatura del fondo. Uomo di 53 anni che aveva perduto 10 kg. in 6 mesi, anoressia senza dolori.

Fig. 10. — Cancro all'inizio, ulcerazione approfondentesi nella piccola curvatura e nella faccia posteriore del fondo. Donna di 58 anni, anoressia datante da 5 mesi, perdita di peso di 10 kg. Rigidità e angolazione della piccola curvatura sulla radiografia.

Fig. 11. — Tumore a cavolfiore vegetante dell'antro visibile tra i pilastri. Cancro con anemia ipocromica. Uomo di 54 anni, anemico da 6 mesi con dimagramento notevole di 20 kg. senza dolori. Lingua liscia. Piccola lacuna antrale sulla radiografia.

Fig. 12. — Cancro massivo a evoluzione lentissima, iniziatosi da 4 anni, in una donna di 57 anni. Posteriormente all'infiltrazione della faccia anteriore del fondo si scorge la sommità di una vegetazione antrale. Sulla radiografia scomparsa dell'antro con frastagliature delle due curvature del fondo.

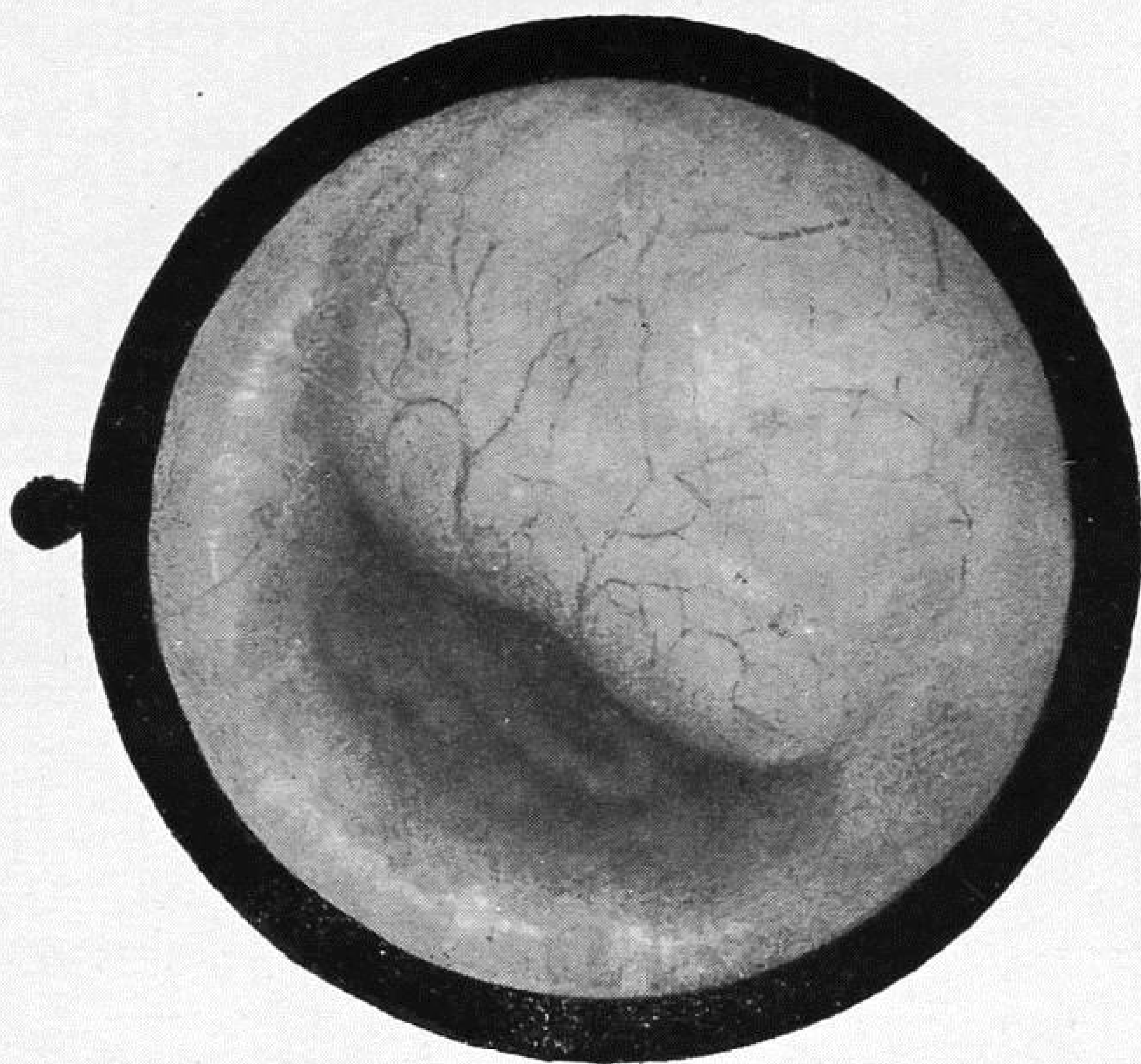


FIG. 7.



FIG. 8.



FIG. 9.

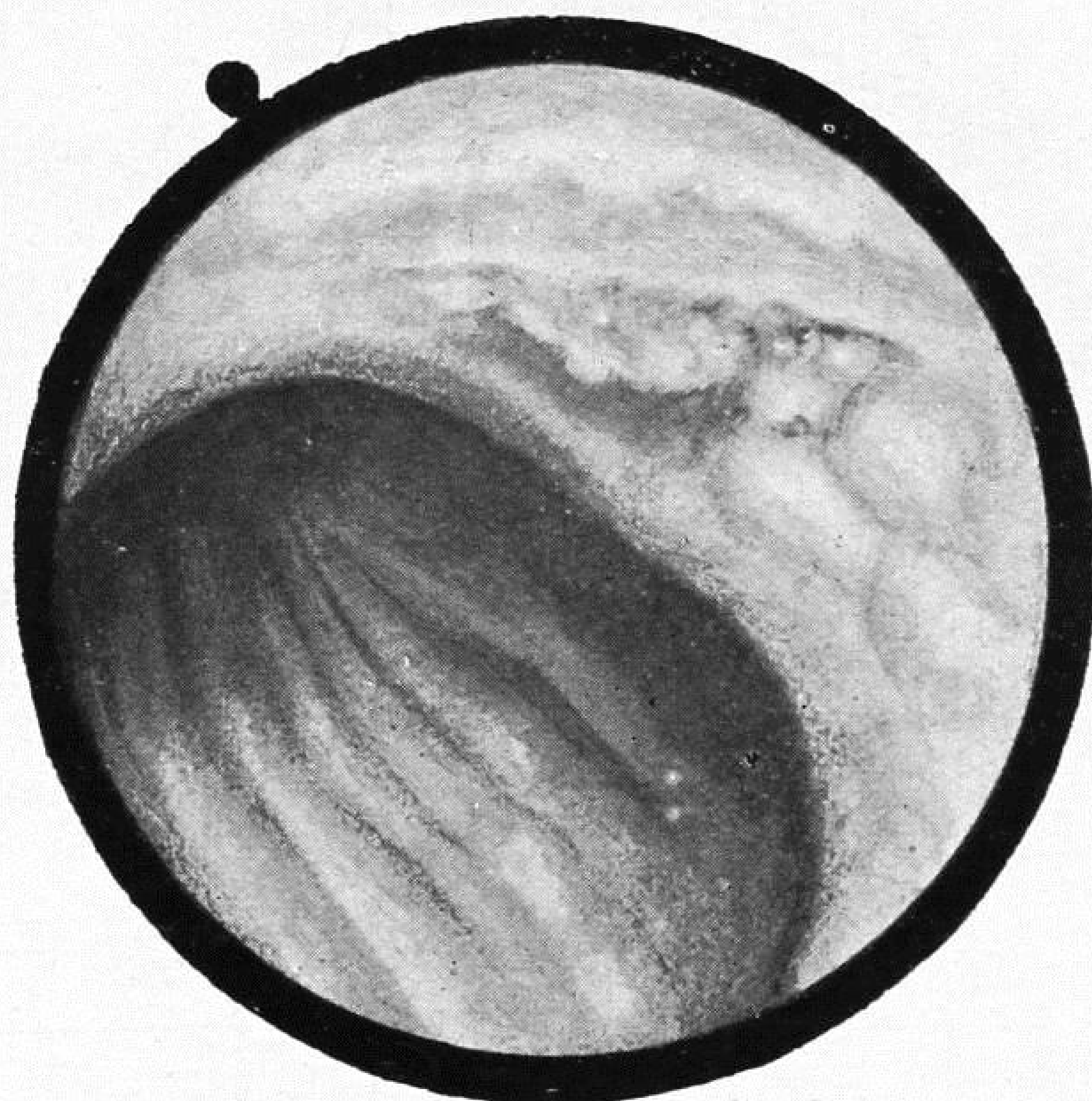


FIG. 10.

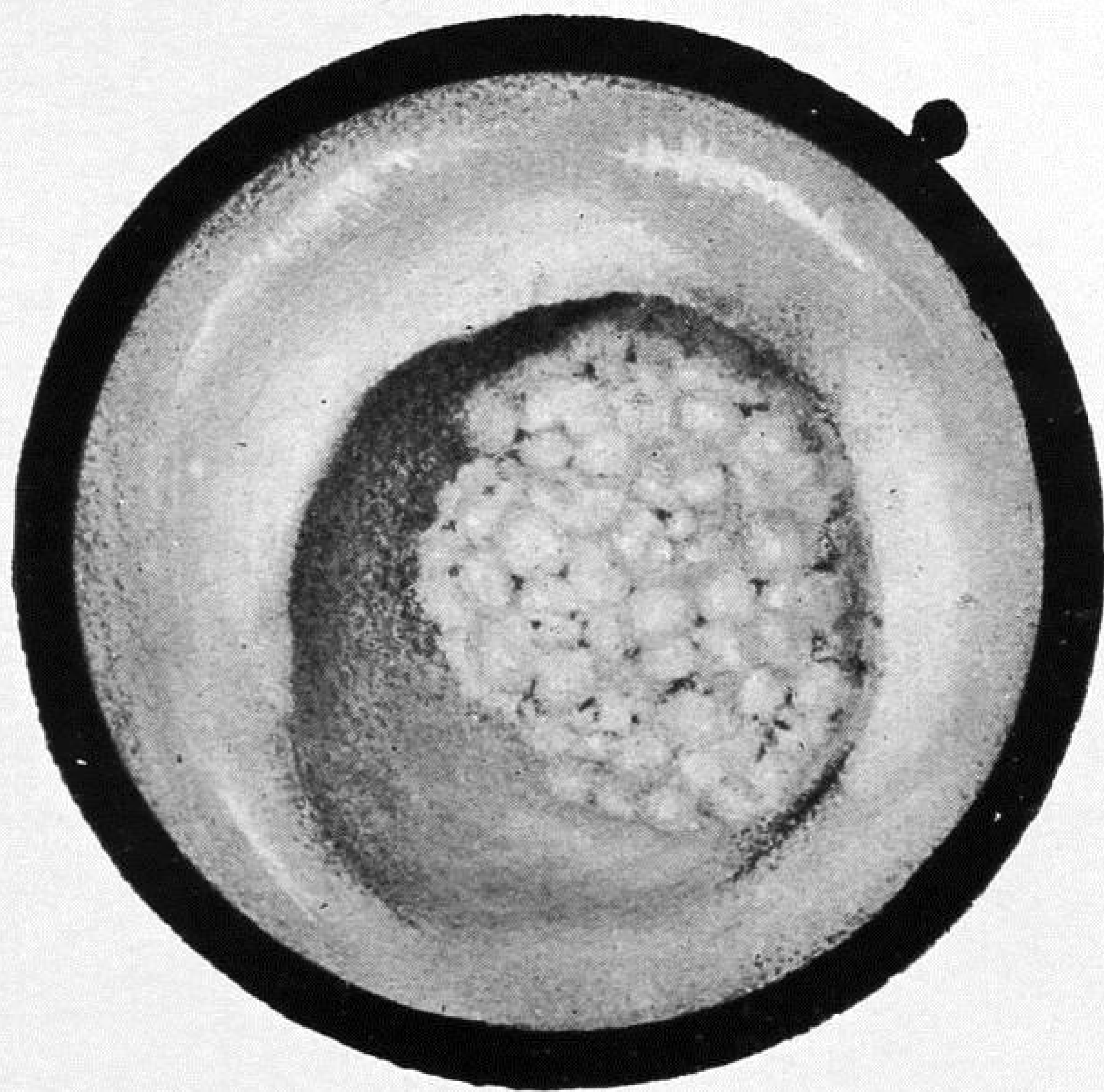


FIG. 11.

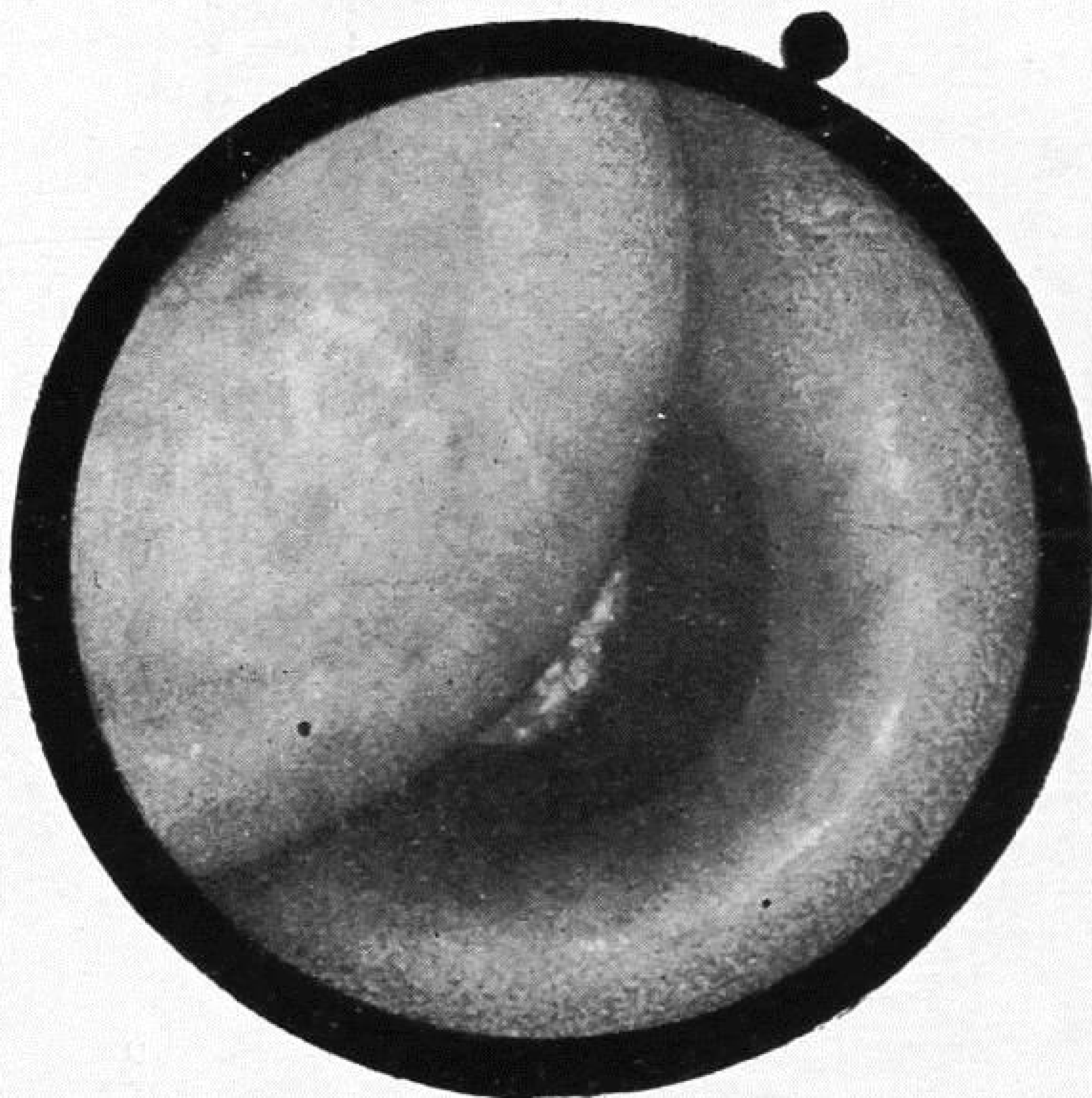


FIG. 12.

Tavola III (Gastriti).

Fig. 13. — Gastrite mammellonata intensa, erosioni stellate con fondo ematico. Donna di 36 anni presentante da 6 anni dei dolori tardivi. Disturbi pilorici all'esame radiologico: ulcera pilorica probabile.

Fig. 14. — Gastrite edematosa, numerosissime erosioni puntiformi con fondo ematico in una cirrotica di 50 anni con ascite.

Fig. 15. — Gastrite aftosa e lichene in una donna di 47 anni presentante lichene piano boccale senza alcun disturbo dispeptico.

Fig. 16. — Gastrite mista, eritemato-poltacea, con erosioni emorragiche stellate in differenti stati di evoluzione. Donna di 42 anni con lingua liscia, ipocloridrica, senza alcun disturbo digestivo.

Fig. 17. — Gastrite atrofica con infiltrazione edematosa, vasi visibili. Uomo di 50 anni che accusava senso di peso dopo i pasti e con anemia ipocromica leggera.

Fig. 18. — Gastrite atrofica. Uomo di 60 anni, gastrite ulcero-gangrenosa grave, con emorragie ripetute quattro anni prima in seguito ad una iniezione di bismuto liposolubile.

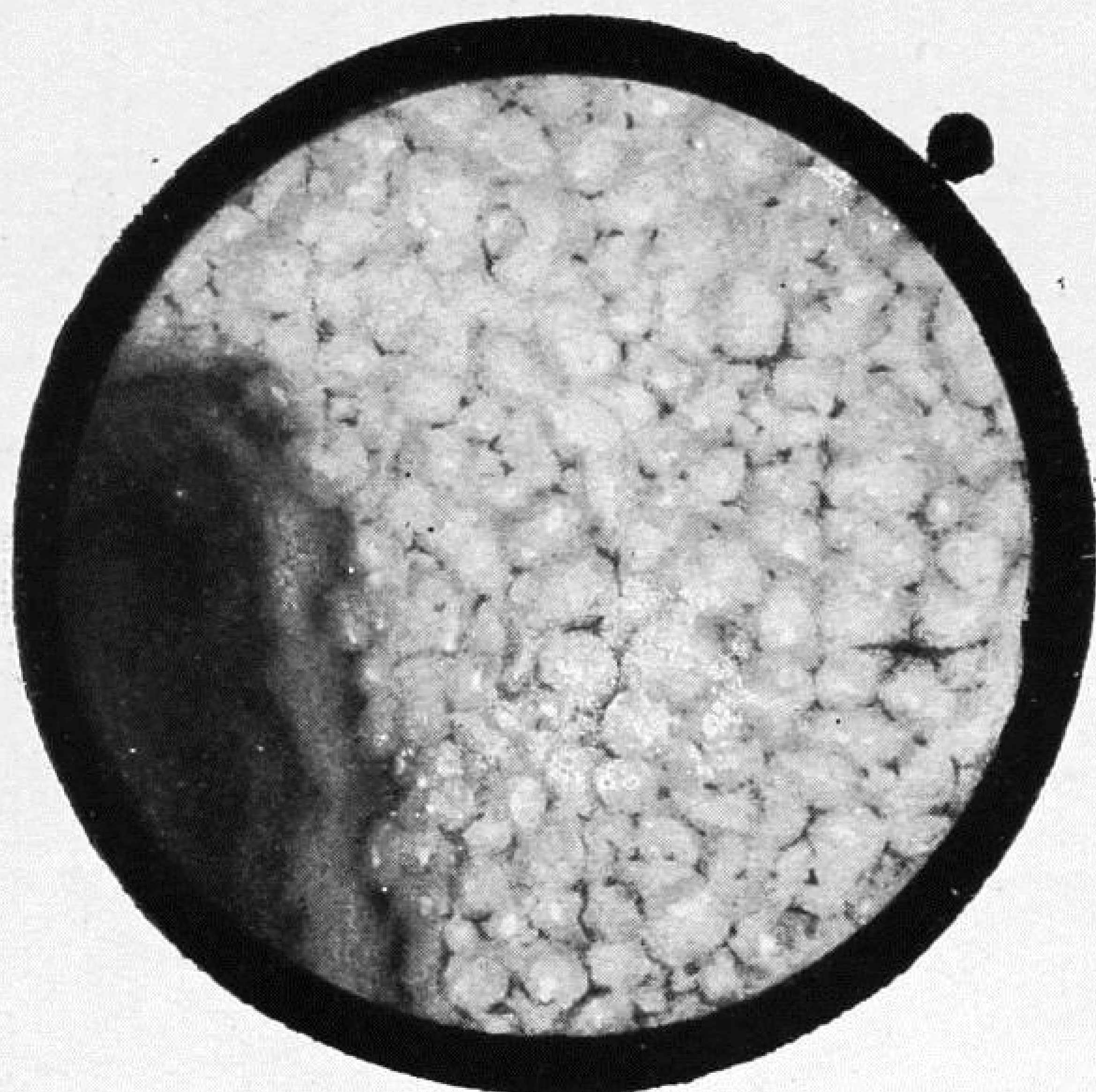


Fig. 13.



Fig. 14.

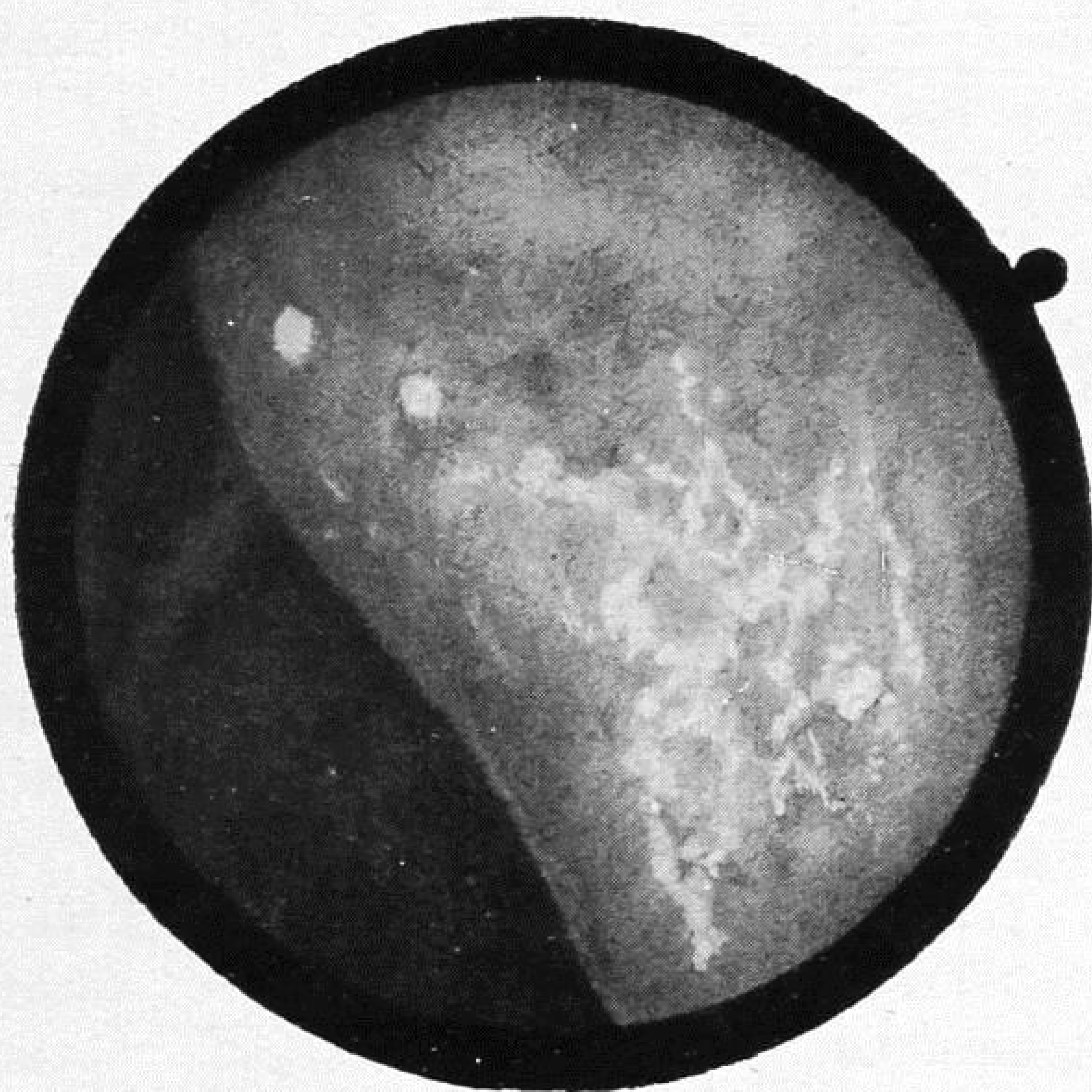


Fig. 15.

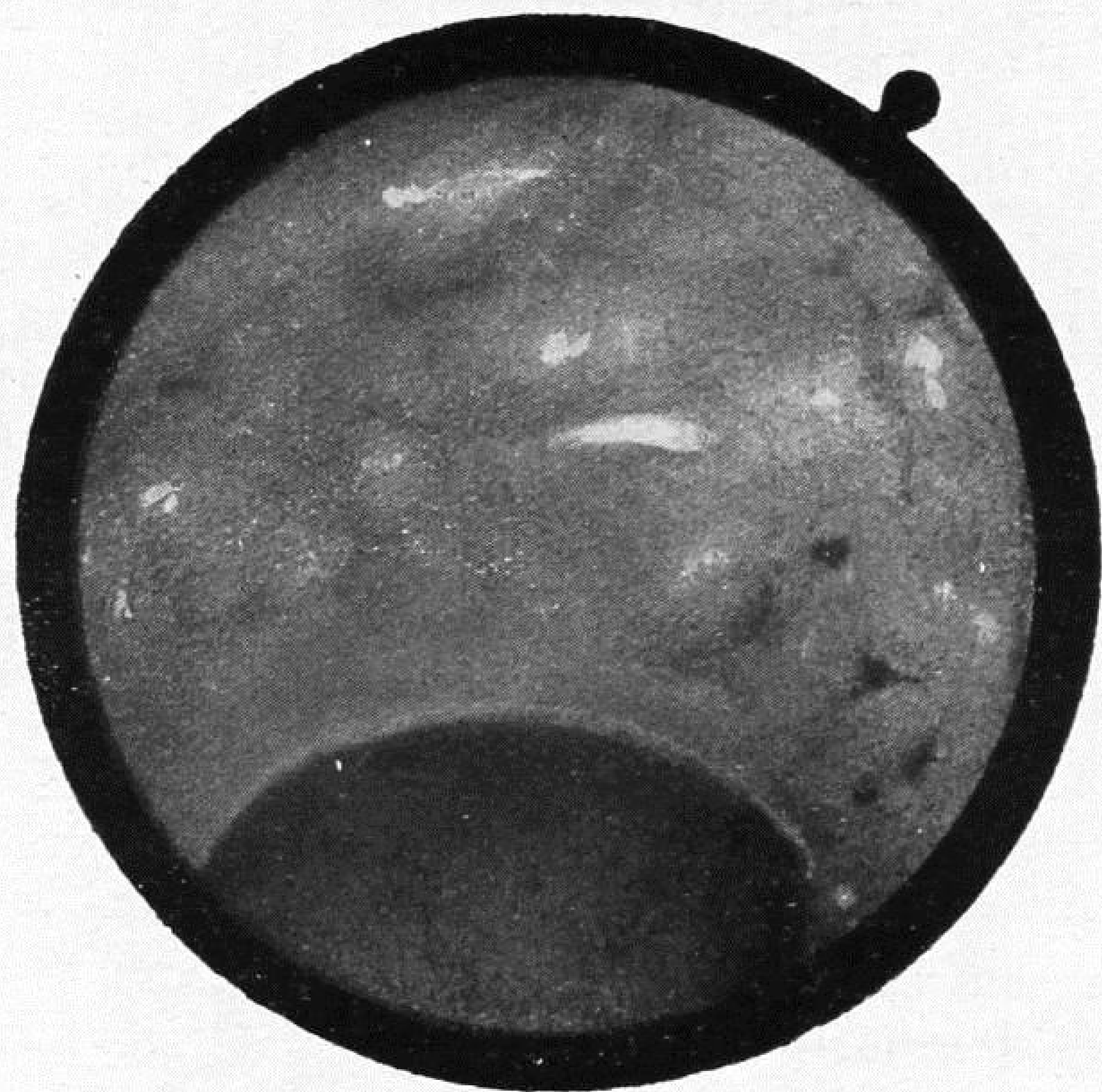


Fig. 16.

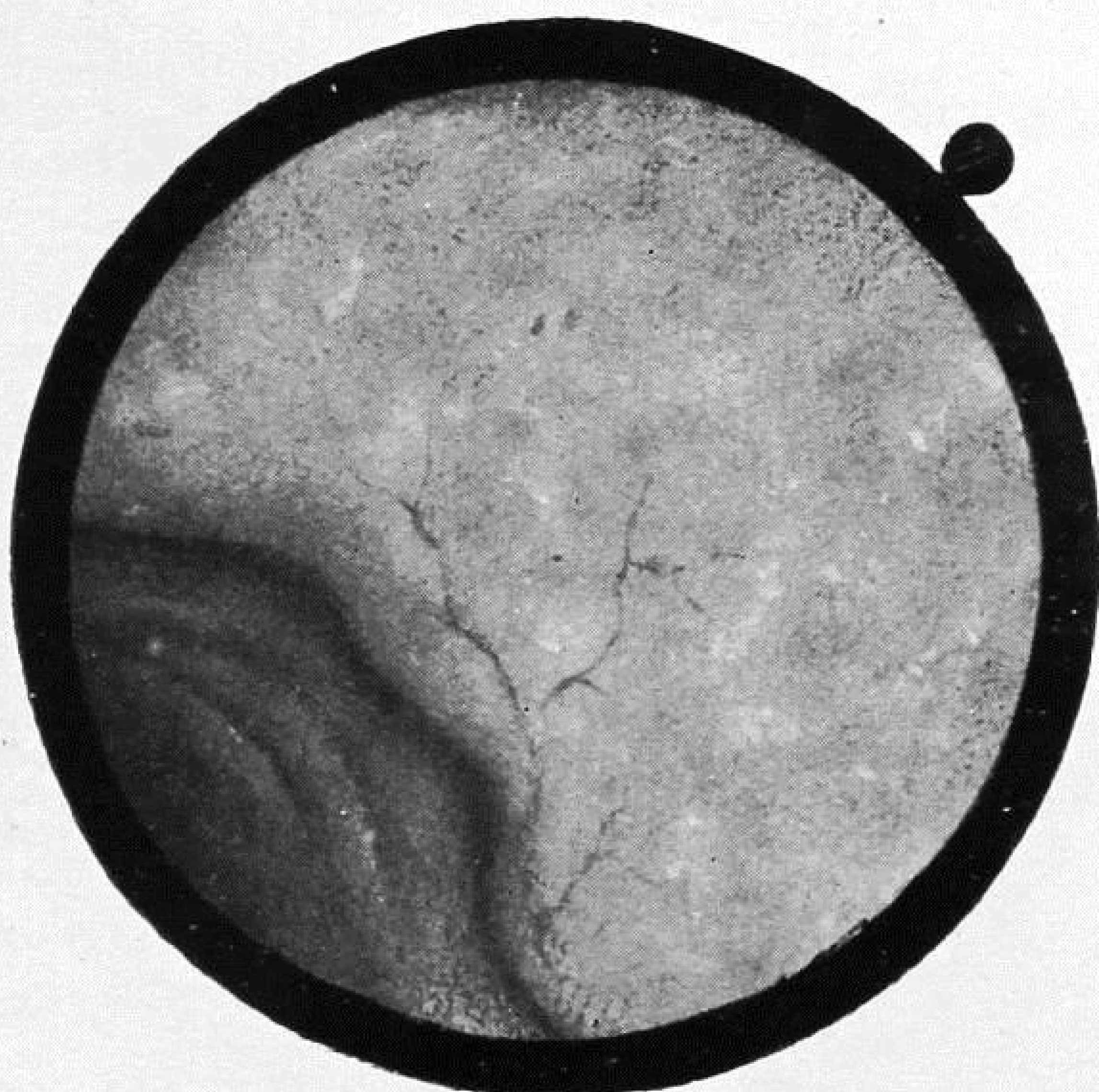


Fig. 17.

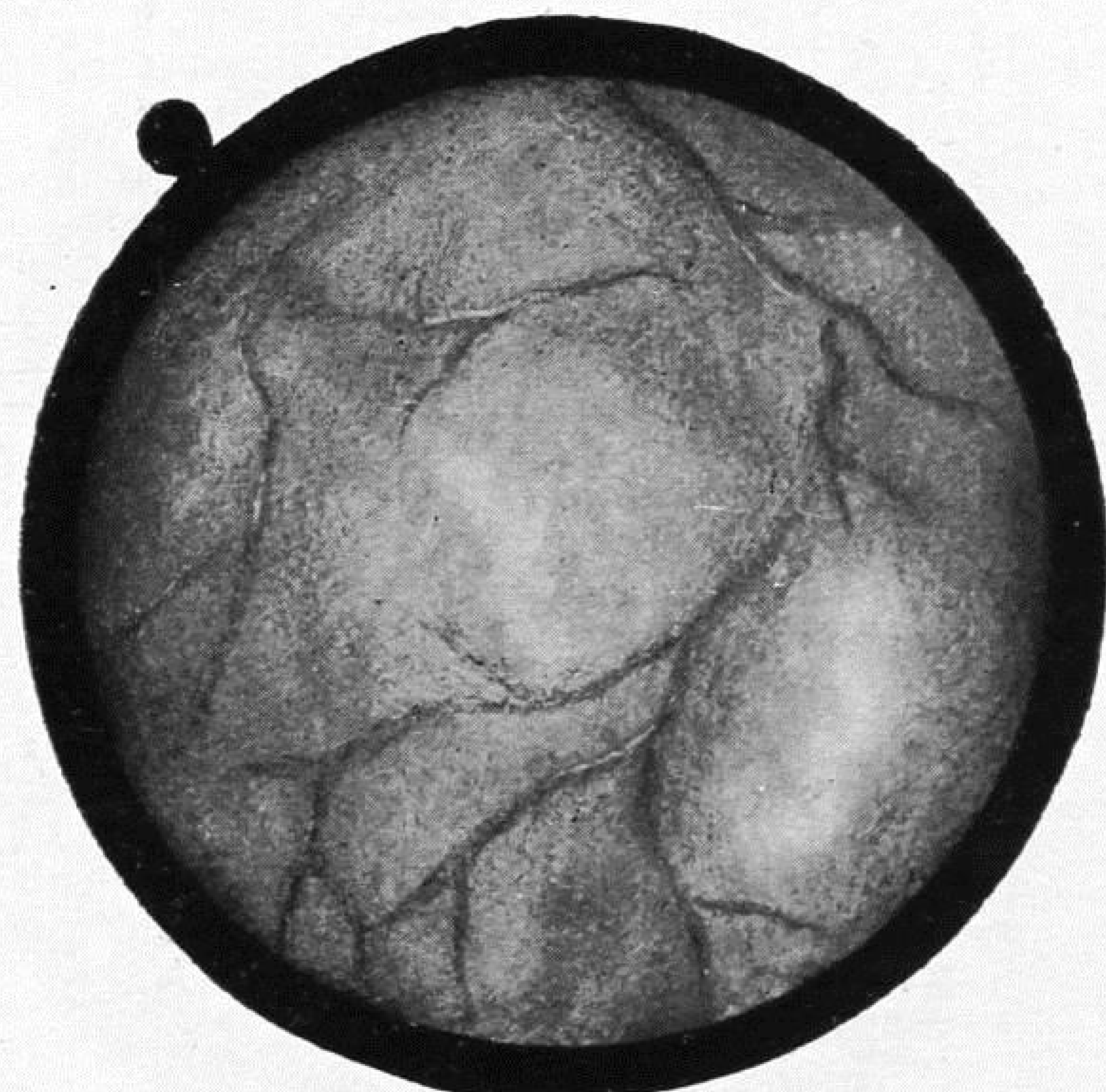


Fig. 18.

Tavola IV (Pseudo cancri. Malattie del sangue).

Fig. 19. — Gastrite polipoide e infiltrazione della faccia posteriore del fondo al di sotto del cardias. Dimagramento di 25 kg. in 8 mesi in un uomo di 55 anni e che aveva contratto la sifilide 10 anni prima. Anoressia totale. Mancanza di dolori.

Fig. 20. — Lo stesso malato 6 mesi più tardi. Grande miglioramento col trattamento antisifilitico. Guarigione finale completa con ritorno della integrità della mucosa.

Fig. 21. — Edema acuto a ferro di cavallo antrale e specialmente della base del pilastro anteriore. Donna di 27 anni anemica, senza orticaria, ma presentante dei rigonfiamenti parossistici delle dita e delle palpebre.

Fig. 22. — Porpora essenziale dello stomaco associata a una gastrite ulcerosa complessa in una donna di 40 anni presentante una sindrome di bruciori tardivi con ipercloridria resistente a tutti i trattamenti da 15 anni. Esami radiologici ripetuti sempre negativi.

Fig. 23. — Atrofia liscia generalizzata con pallore riscontrato in una anemia ipocromica di vecchia data (donna di 68 anni).

Fig. 24. — Atrofia liscia generalizzata con placche madreperlacee confluenti in un caso di anemia ipercromica di Biemer Addison non curata e che evolve da un anno. Donna di 65 anni, 1.000.000 G. R. Lingua completamente liscia.

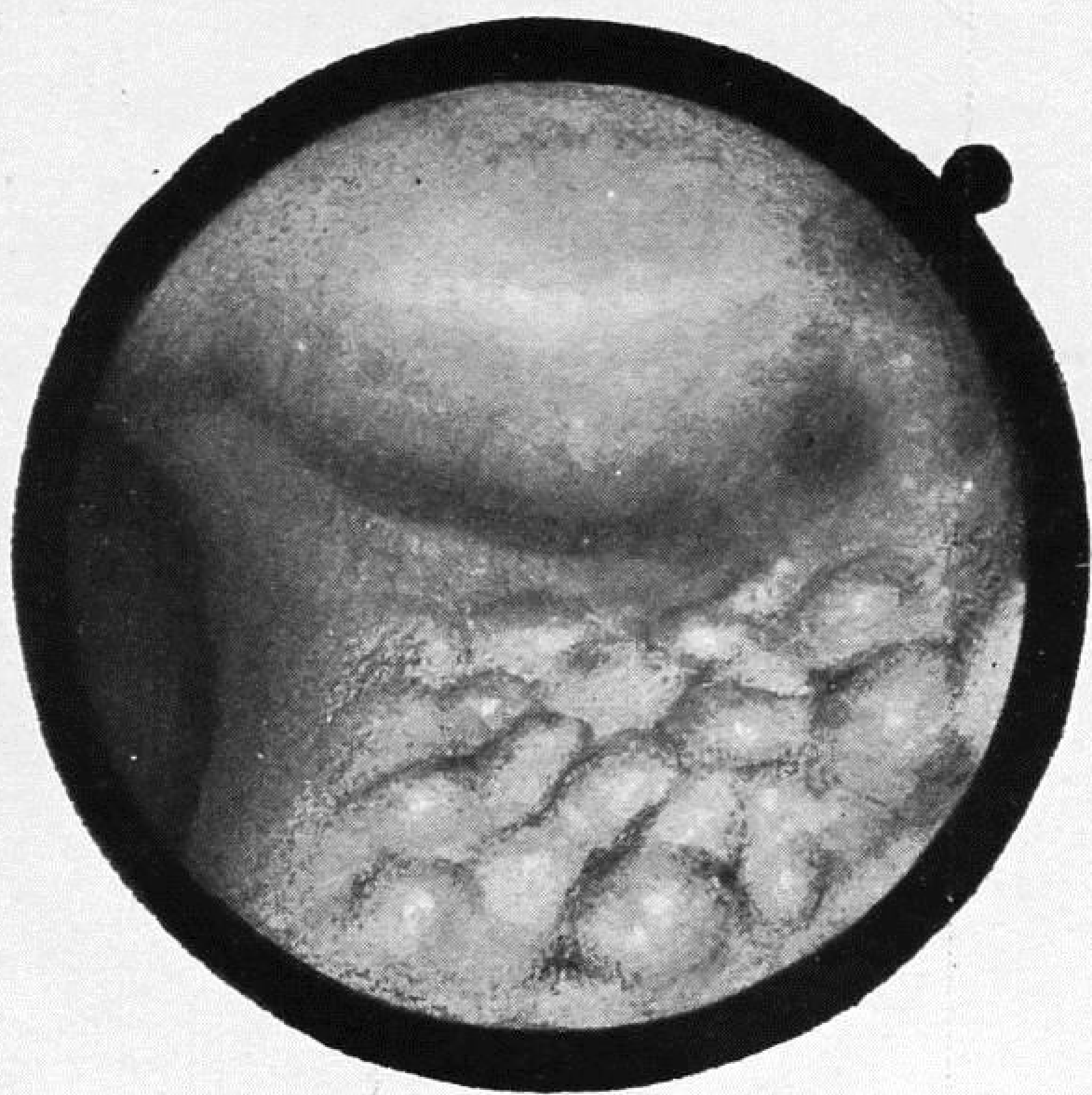


Fig. 19.

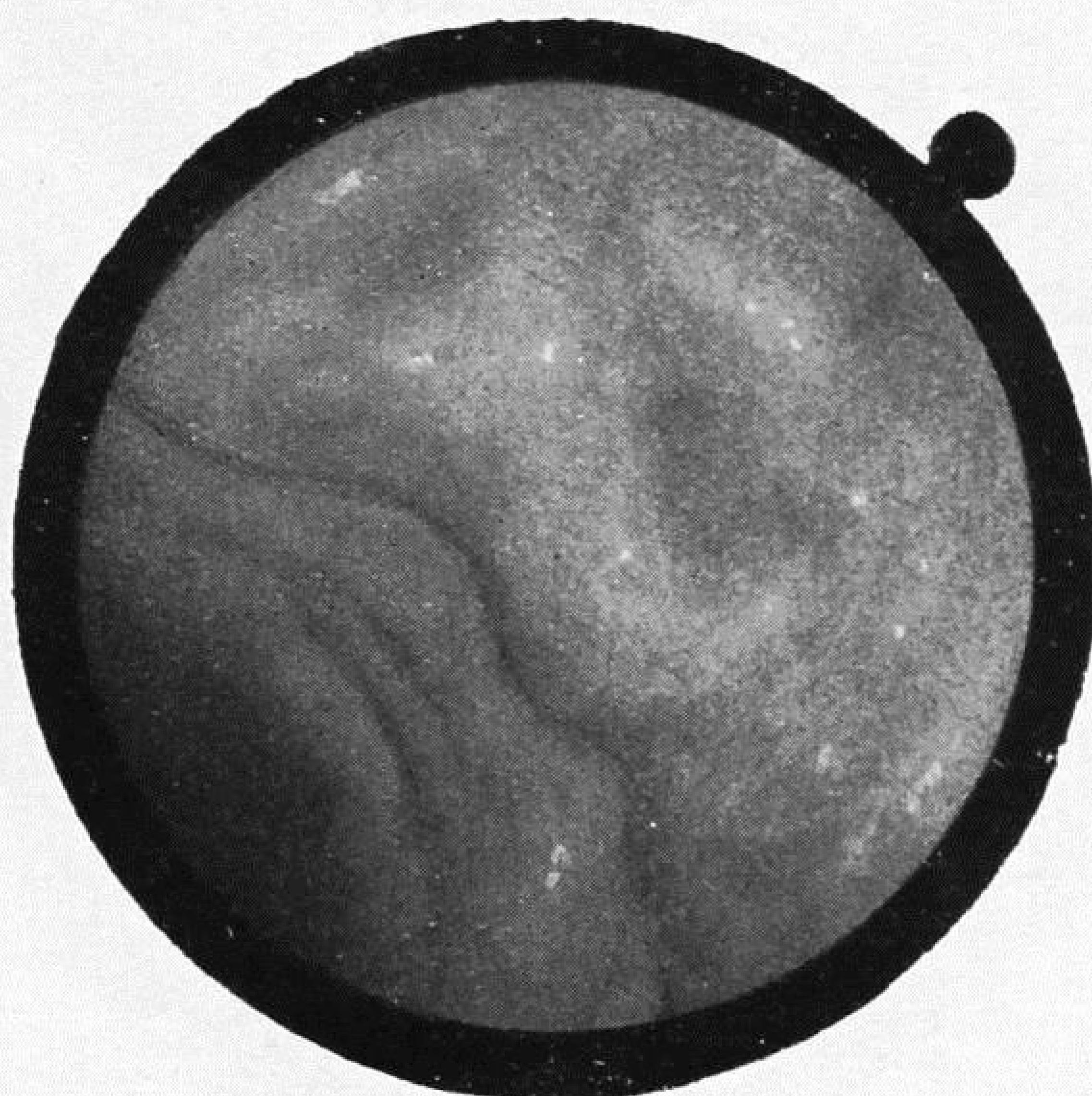


Fig. 20.

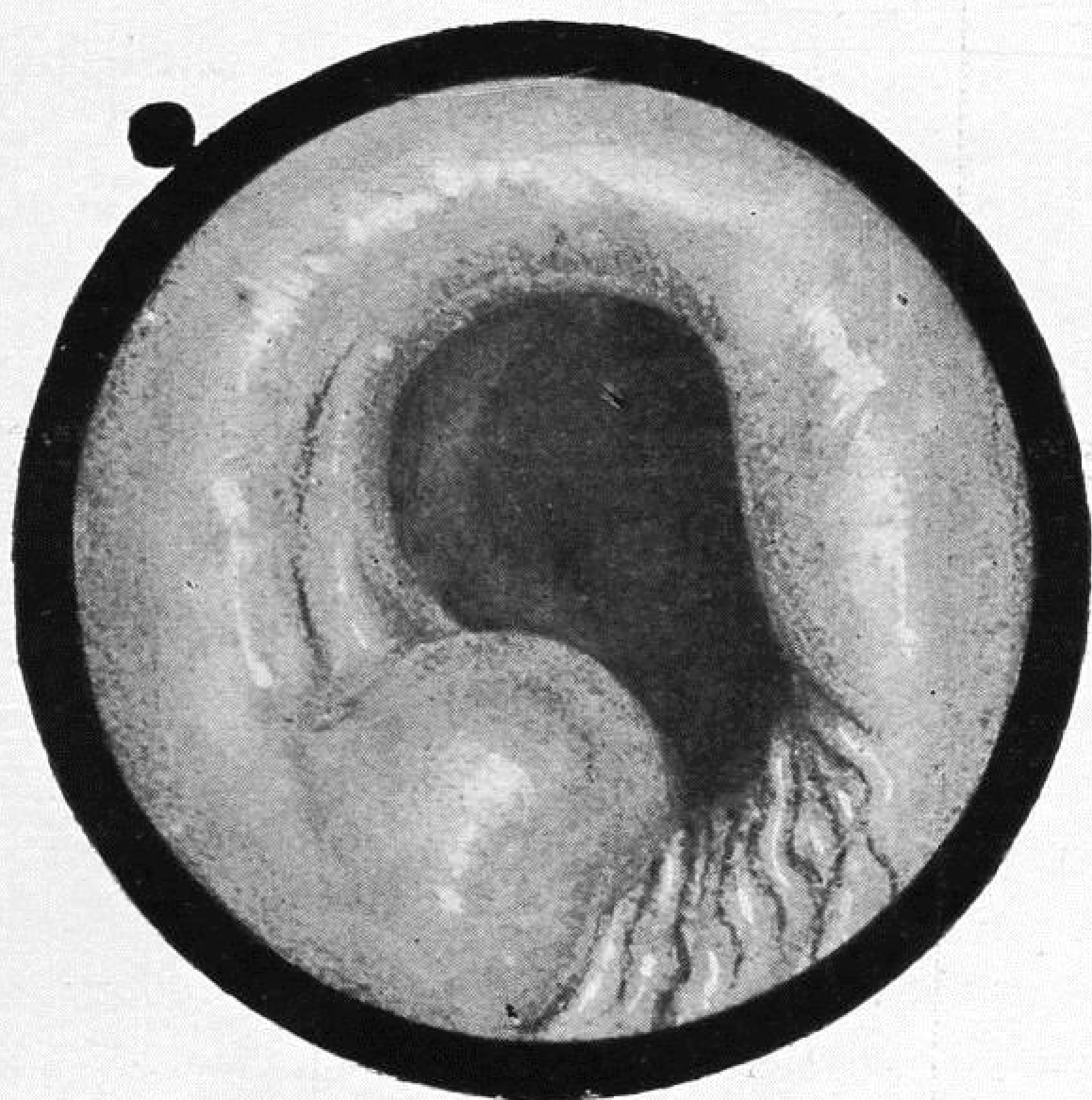


Fig. 21.

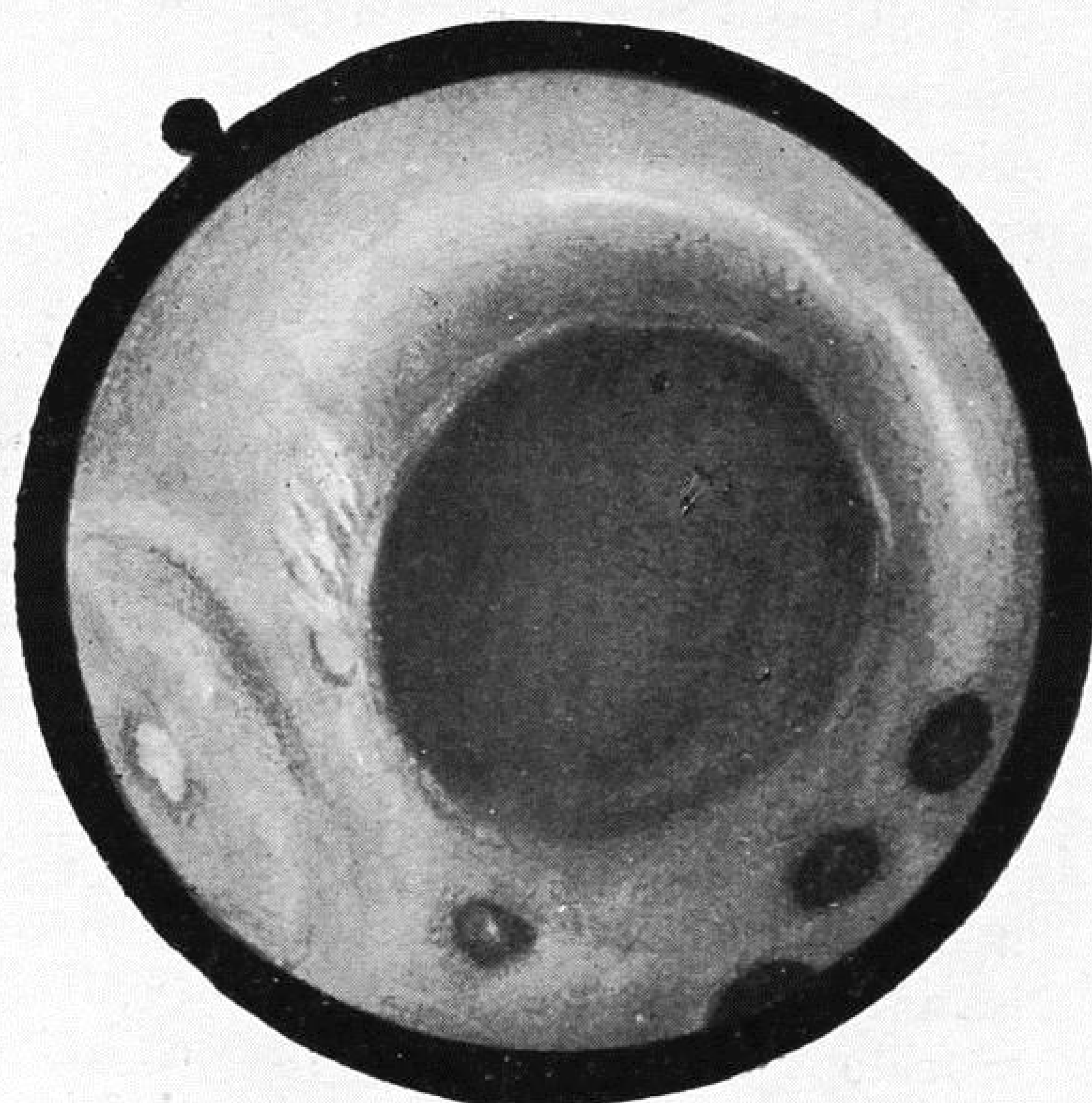


Fig. 22.

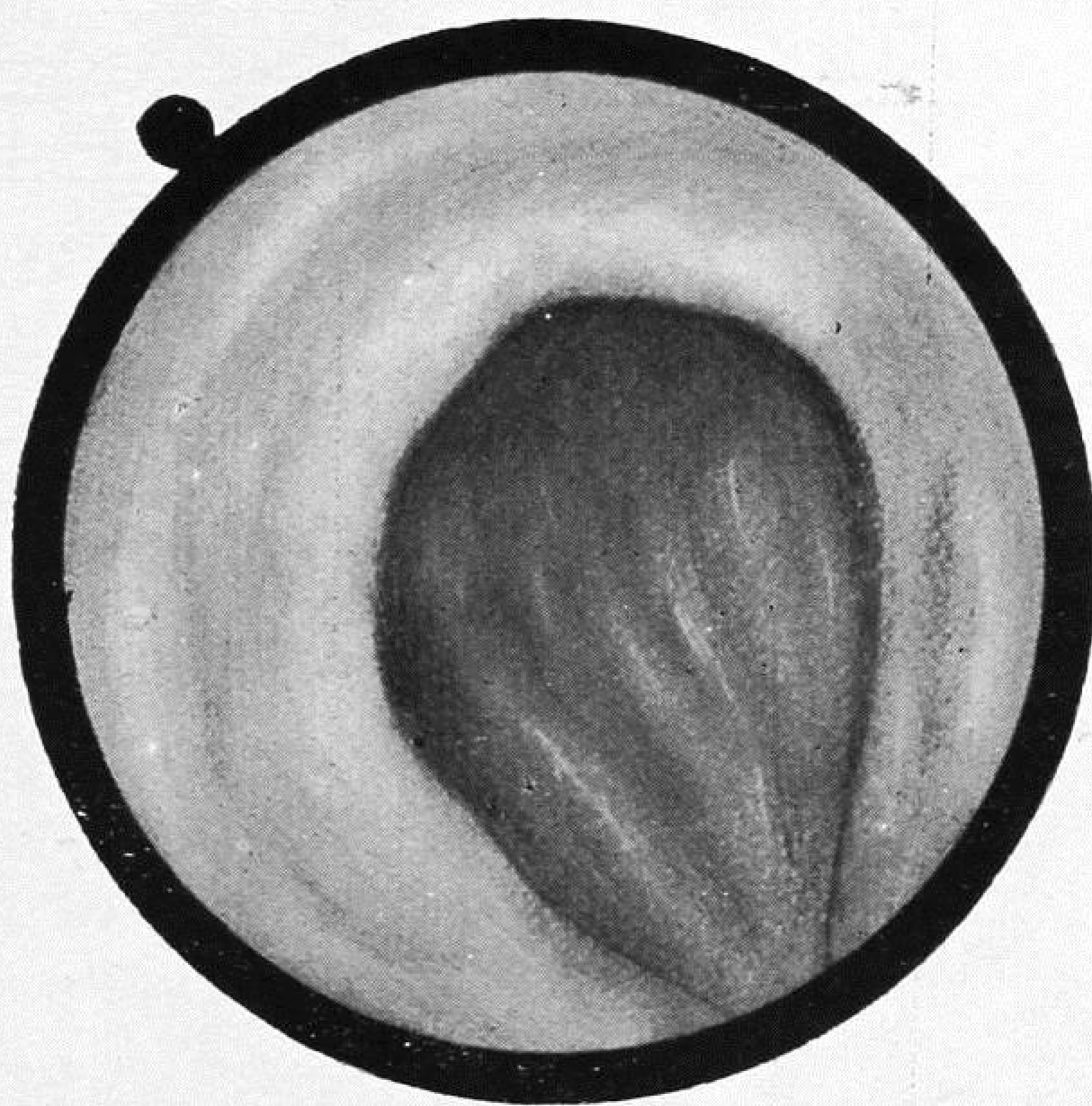


Fig. 23.

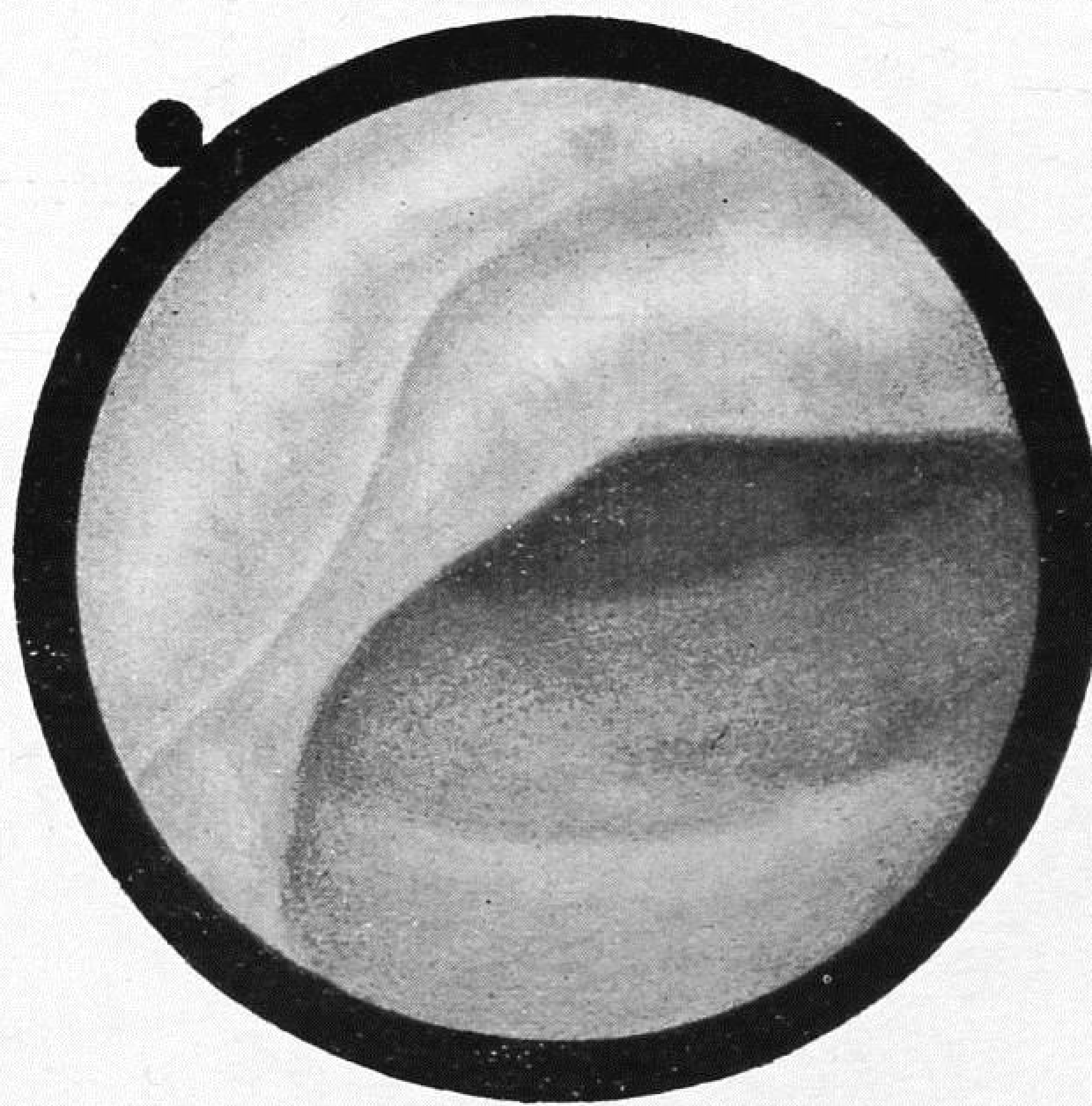


Fig. 24.

Tavola V (Polipi, ulcera, cancro, stomaci operati).

Fig. 25. — Poliposi antrale (Uomo di 66 anni) in uno stomaco con pliche appiattite. Prurigo leucodermica, acloridria. Nessun disturbo dispeptico.

Fig. 26. — Ulcera cancro della grande curvatura antrale in una donna di 59 anni, presentante da un anno dei dolori tardivi con dimagrimento di 4 kg.

Fig. 27. — Gastroenterostomia normale, ampia (valvole intestinali visibili) a livello del pilastro posteriore in un uomo di 45 anni operato 3 anni prima per ulcera duodenale e che non aveva mai cessato di soffrire.

Fig. 28. — Gastroenterostomia, ulcera peptica a cavallo sul cercine gastro-digiunale. Uomo di 36 anni. G. E. datante da 10 mesi per ulcera della piccola curvatura. Quest'ulcera termocauterizzata dal chirurgo si vede ancora a 5 cm. al disopra della stomia.

Fig. 29. — Resezione (antrectomia) per ulcera stenosante del piloro eseguita 14 anni prima. Uomo di 61 anni colpito da psoriasi. Non ha più avuto disturbi dopo la operazione.

Fig. 30. — Resezione (Polya): larga anastomosi con lesioni complesse. Ulcerazione del margine gastrico, alcune delle quali con fili persistenti, placche del digiuno per irritazione epiteliale superficiale (controllo operatorio). Giovane ragazza di 28 anni già operata a due riprese per ulcera juxta-pilorica (G. E. e poi Polya).

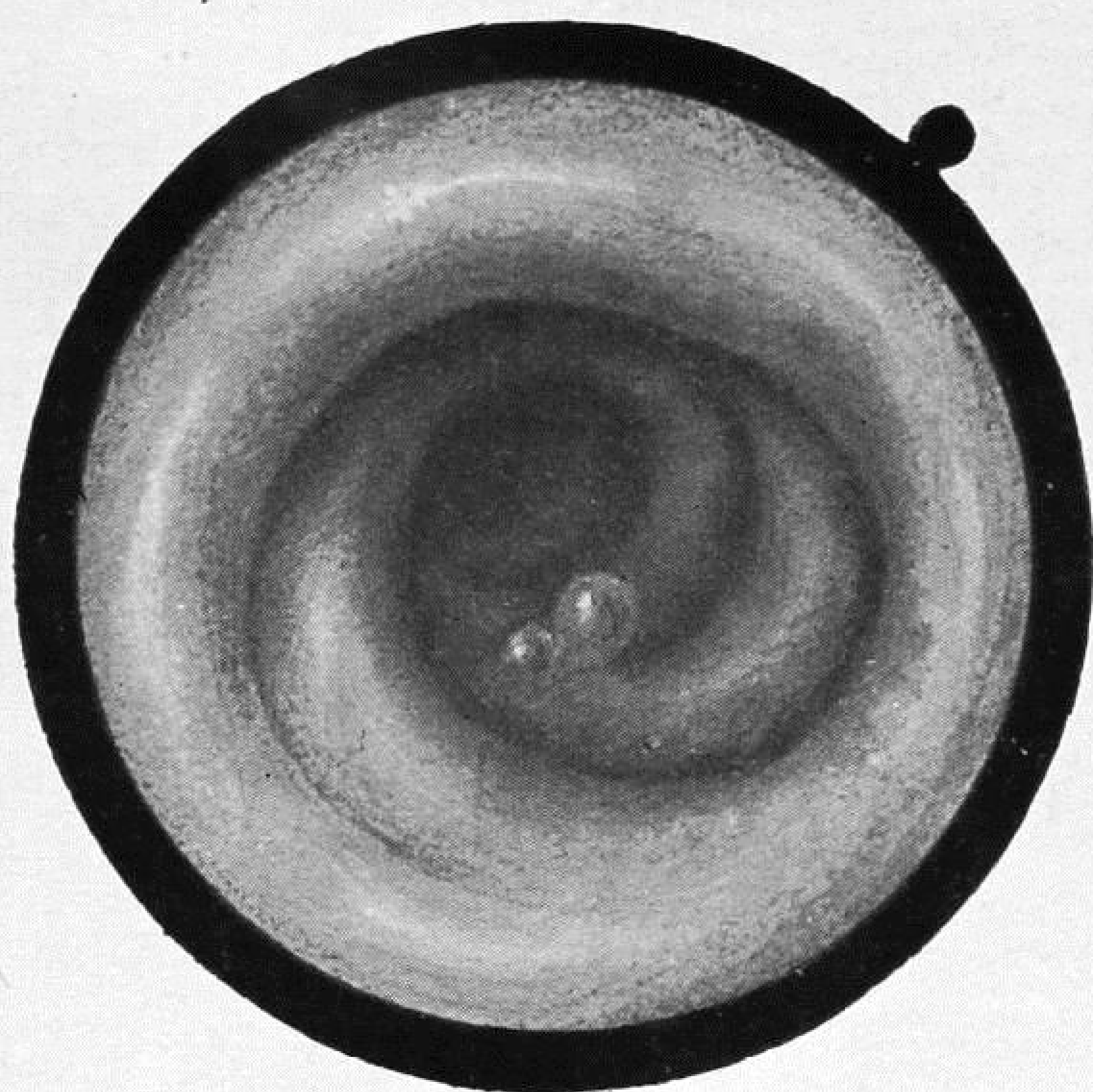


Fig. 25.

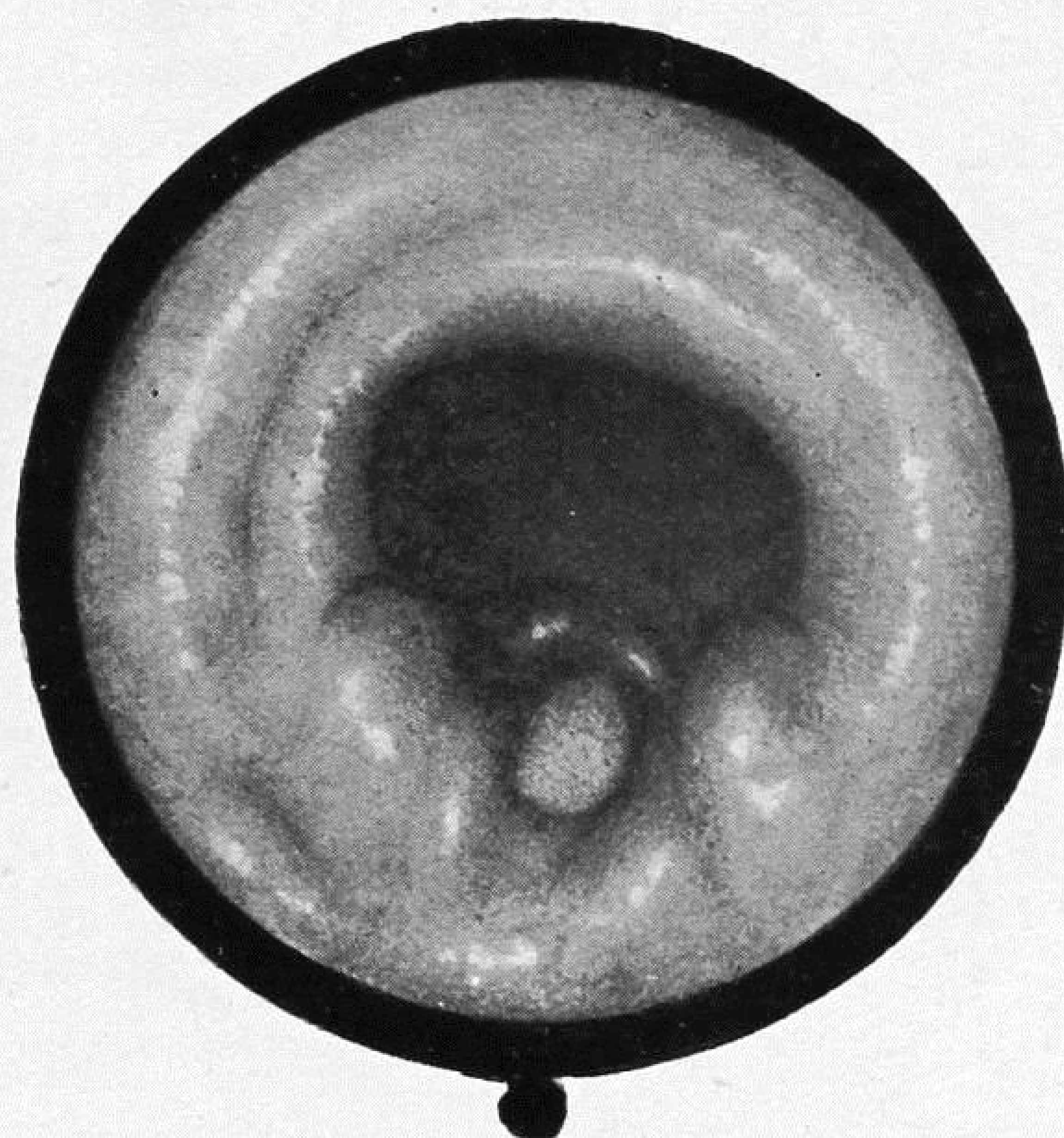


Fig. 26.

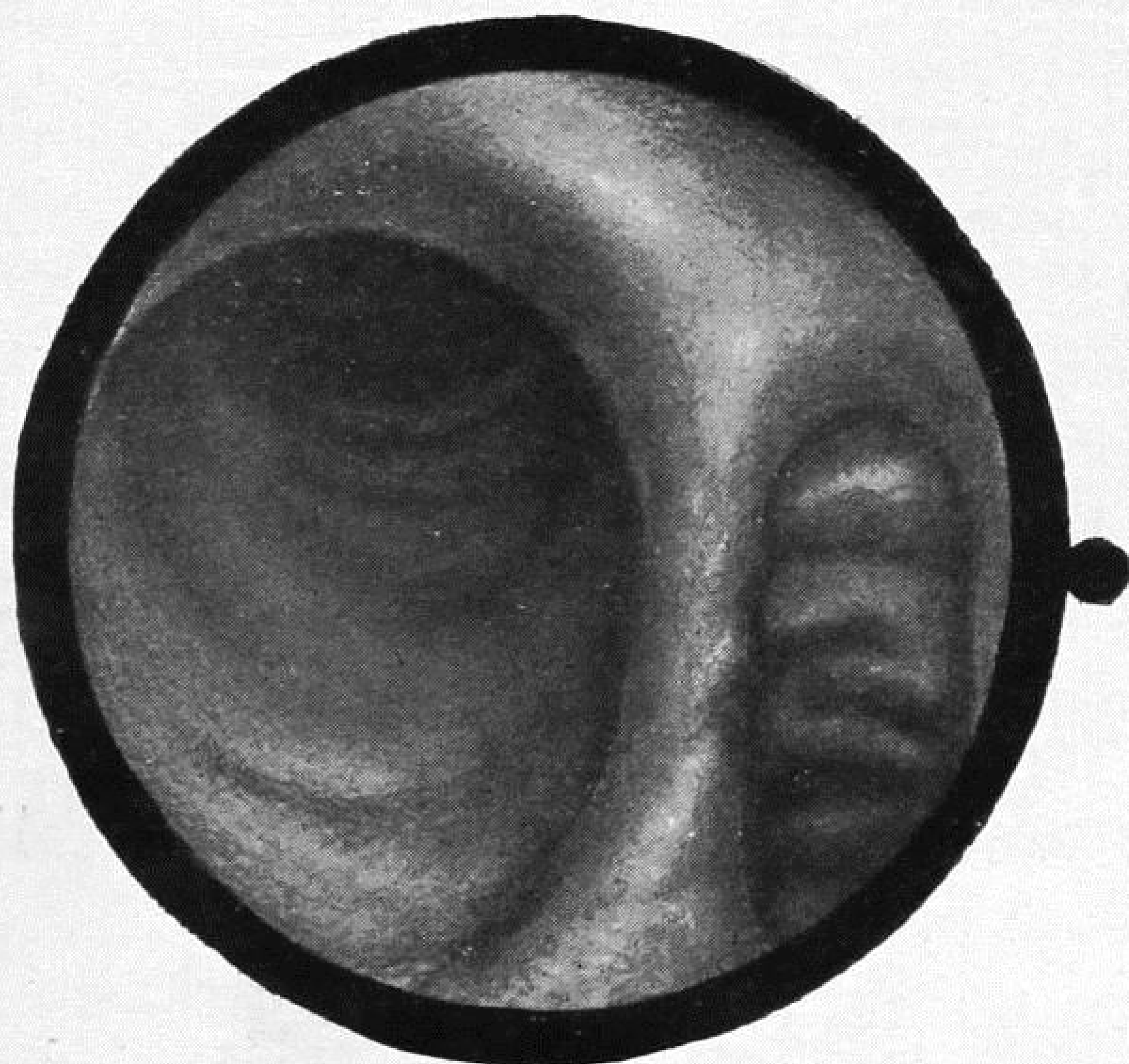


Fig. 27.

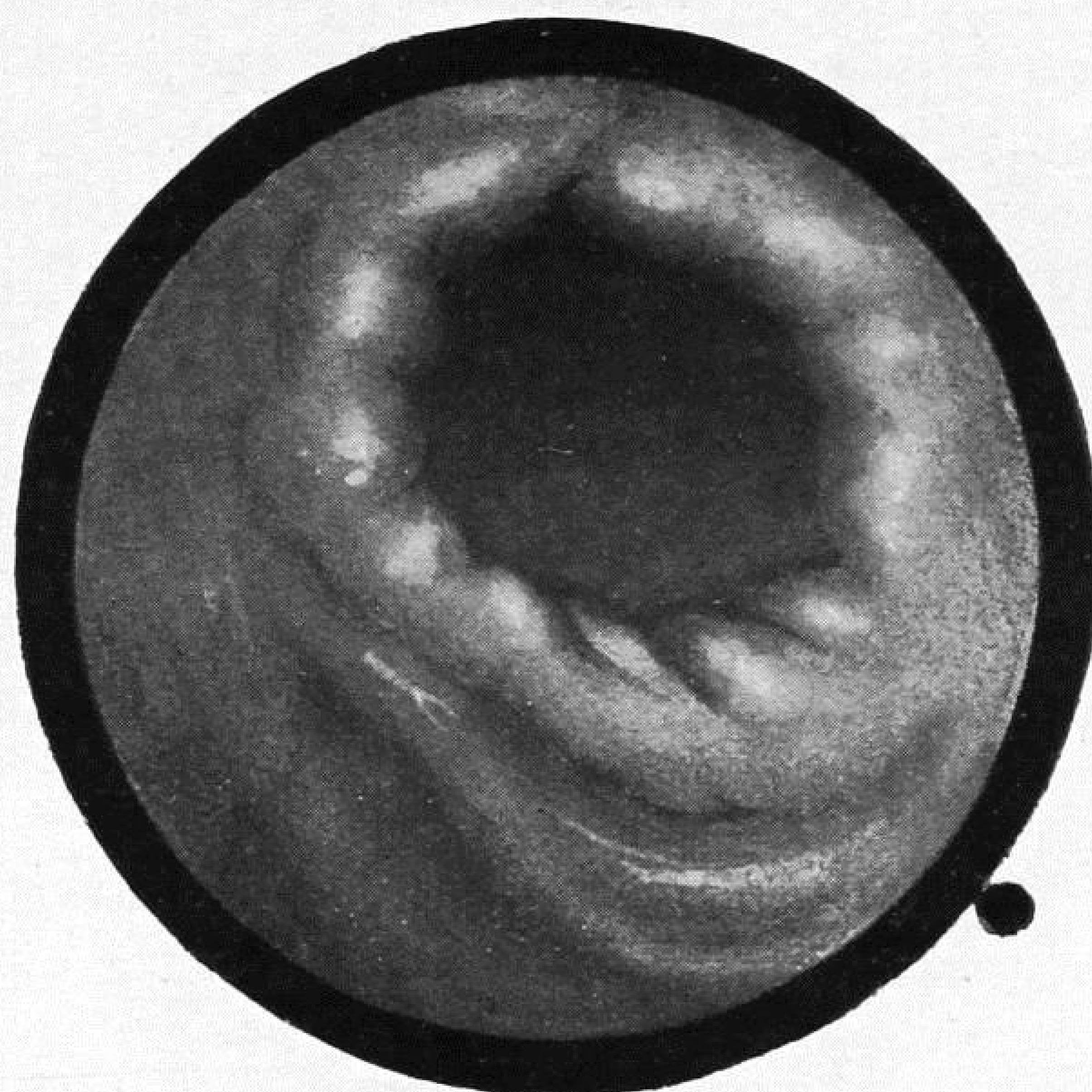


Fig. 28.

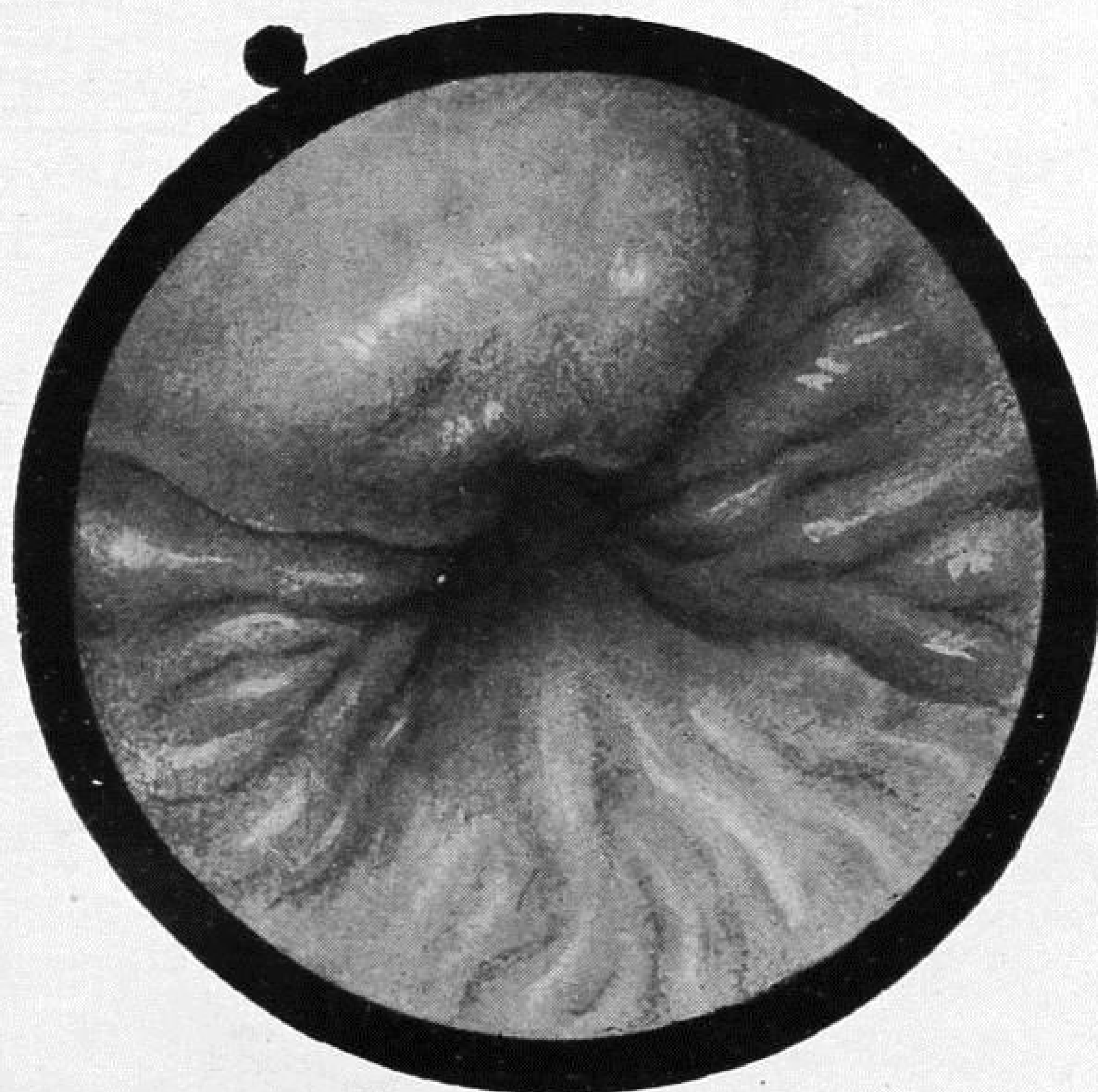


Fig. 29.

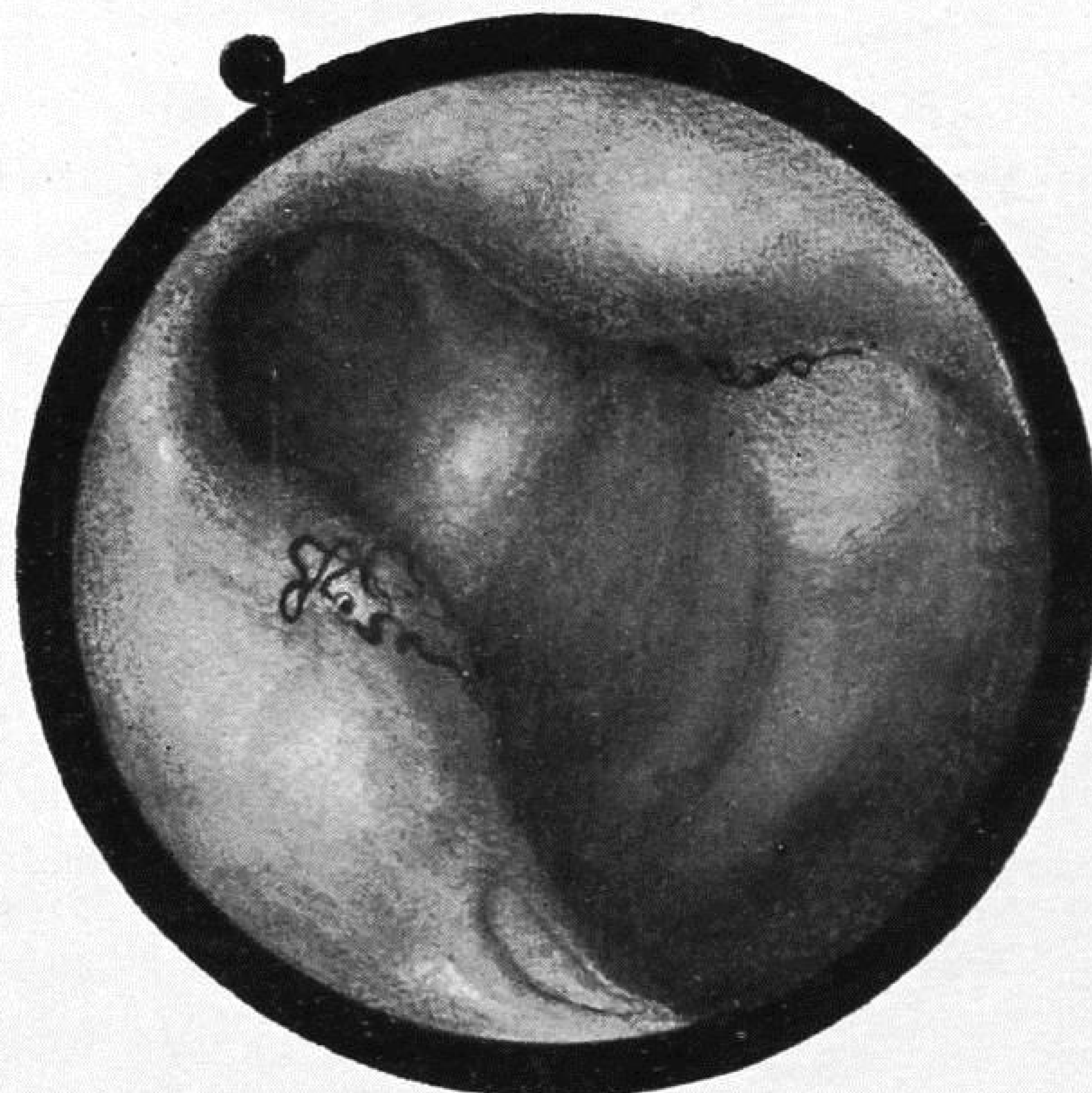


Fig. 30.

alla radiologia, ma associandosi al contrario ad essa ci permette, in numerosi casi, di evitare una laparotomia affrettata, ci fa conoscere l'aspetto delle forme iniziali e ci permette di precisarne l'operabilità.

Conviene a questo proposito notare che ci si serve ancora troppo poco della gastroscopia per il cancro, poichè in tutti i malati sospetti converrebbe di moltiplicare gli esami, di ripeterli per esempio ogni due o tre settimane in maniera da provocare se è necessario un intervento chirurgico, basandosi sullo sviluppo evolutivo delle eventuali lesioni osservabili. Le gastroscopie, anche ravvicinate, sono volontieri accettate dal malato se esso ne comprende il fine e l'utilità.

Lo studio delle gastriti ha permesso di riconoscere come veri malati, cioè come malati organici, dei dispeptici che si sarebbero facilmente ritenuti dei neuropatici.

Lo studio delle sindromi anemiche, metanemiche o allergiche, la genesi delle emorragie, hanno attinto nell'endoscopia gastrica una nuova documentazione.

Infine l'endoscopia dello stomaco ha mostrato che esiste sulla mucosa una topografia segmentaria particolare, e delle zone distinte per la localizzazione delle diverse manifestazioni morbose.

Certo se l'endoscopia sembra avere già dato un massimo di indicazioni sull'ulcera, è ben lungi d'avere detto l'ultima parola per la diagnosi precoce del cancro e lo studio delle gastriti, ma le si deve però già riconoscere il merito sin d'ora, al di fuori degli studi analitici che abbiamo ricordato, di avere fornito prove innegabili degli stretti rapporti tra diverse alterazioni dello stomaco e certe malattie extragastriche, e di avere in una parola introdotto lo stomaco nella patologia generale.

RIASSUNTO.

Gli AA. mostrano quali utili indicazioni l'endoscopia può fornire alla gastrologia sia come scienza pura che come pratica diagnostica.

Numerosi aspetti dell'evoluzione dell'ulcera possono essere così conosciuti. Notevole importanza l'endoscopia gastrica assume nella diagnosi precoce del cancro sopratutto per l'interpretazione di immagini radiologiche dubbie.

La complessità delle gastriti, la loro frequenza, la loro importanza sono messe in evidenza, non solamente nelle sindromi dispeptiche ma ugualmente in numerose malattie senza manifestazioni gastriche: malattie della pelle, malattie del sangue (anemie sopratutto), ecc.

L'endoscopia gastrica è ugualmente importante per studiare alcune lesioni sifilitiche o parasifilitiche.

Gli AA. insistono, infine, sull'utilità dello studio endoscopico delle dispepsie postoperatorie, che permette di precisare le lesioni gastritiche o ulcerose che si possono riscontrare dopo gastroenterostomia o gastrectomia.

Roma, 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Novembre 1938 - XVII Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1938

Singoli:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65

Cumulativi:	Italia	Estero
(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. P. L. Bosellini.

Su di un caso di amiloidosi cutanea primitiva associata a lichenificazioni anormali.

Prof. Eugenio Tarantelli.

Per quanto non più tanto rari i casi di lichenificazione anormale nè quelli di amiloidosi, il caso che riferisco merita di essere descritto e di essere preso in considerazione per la varietà delle lesioni, pel contributo che esso può apportare alla conoscenza delle une e dell'altra forma morbosa e per i rapporti che possono intercorrere tra le varie lichenificazioni anormali e tra queste e l'amiloidosi.

B. A., di a. 70, agricoltore. Nulla d'importante nel gentilizio. Nega lues o altre malattie, forte bevitore di vino e fumatore. A 26 a. contrasse matrimonio con donna sana da cui ebbe quattro figli viventi e sani. Durante la giovinezza riportò una lussazione vertebrale, in seguito a caduta, senza alcuna seria conseguenza. Riferisce che da circa 40 a. soffre di varici ulcerate alla gamba sinistra: una ulcerazione alla regione del piede sinistro non è più guarita. Da 3-4 anni ha notato la comparsa di un'ernia scrotale. Da circa due anni soffre dell'attuale dermatosi a tipo prevalentemente nodulare sparsa sul tronco e sugli arti. non accompagnata da alcuna sensazione subiettiva.

E. O.: Condizioni generali discrete, stato di nutrizione e sanguificazione piuttosto scadenti. Cute e mucose visibili piuttosto pallide, muscolatura tonica. Nulla a carico dei vari organi e sistemi se si eccettuano un'ernia inguino-scrotale destra e un « gib-

bus » ad angolo acuto nella regione dorso-lombare, non riducibile, indolente, con conservazione della motilità della colonna vertebrale da probabile lussazione traumatica pregressa. *Cute*: questa si presenta di colorito pallido, piuttosto secca nelle varie regioni. La dermatosi non è accompagnata da alcuna sensazione subiettiva ed è costituita da alterazioni di tipo vario: nodulari, pigmentarie, fibrose, verrucoidi o vegetanti, ul-

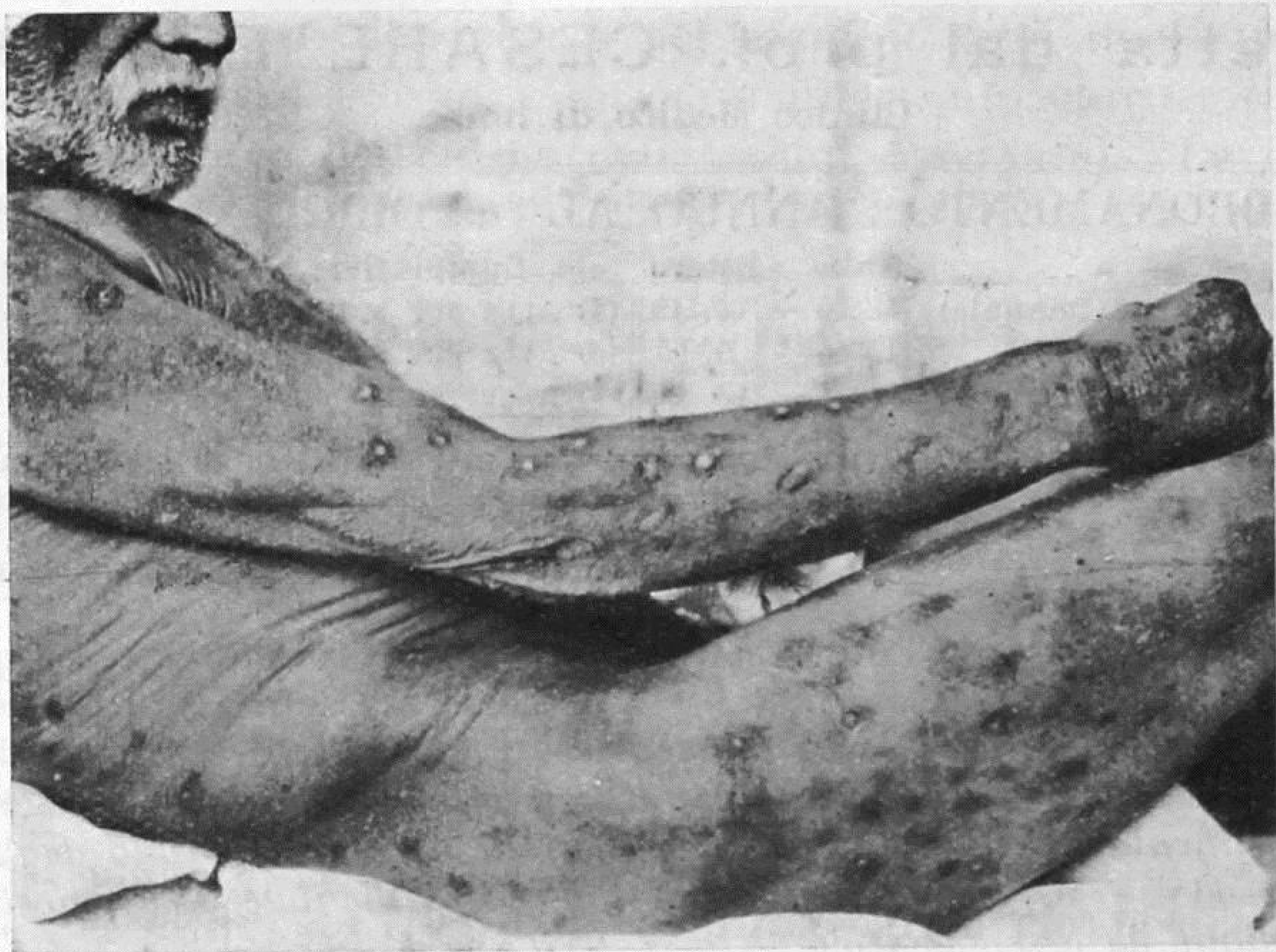


Fig. 1.

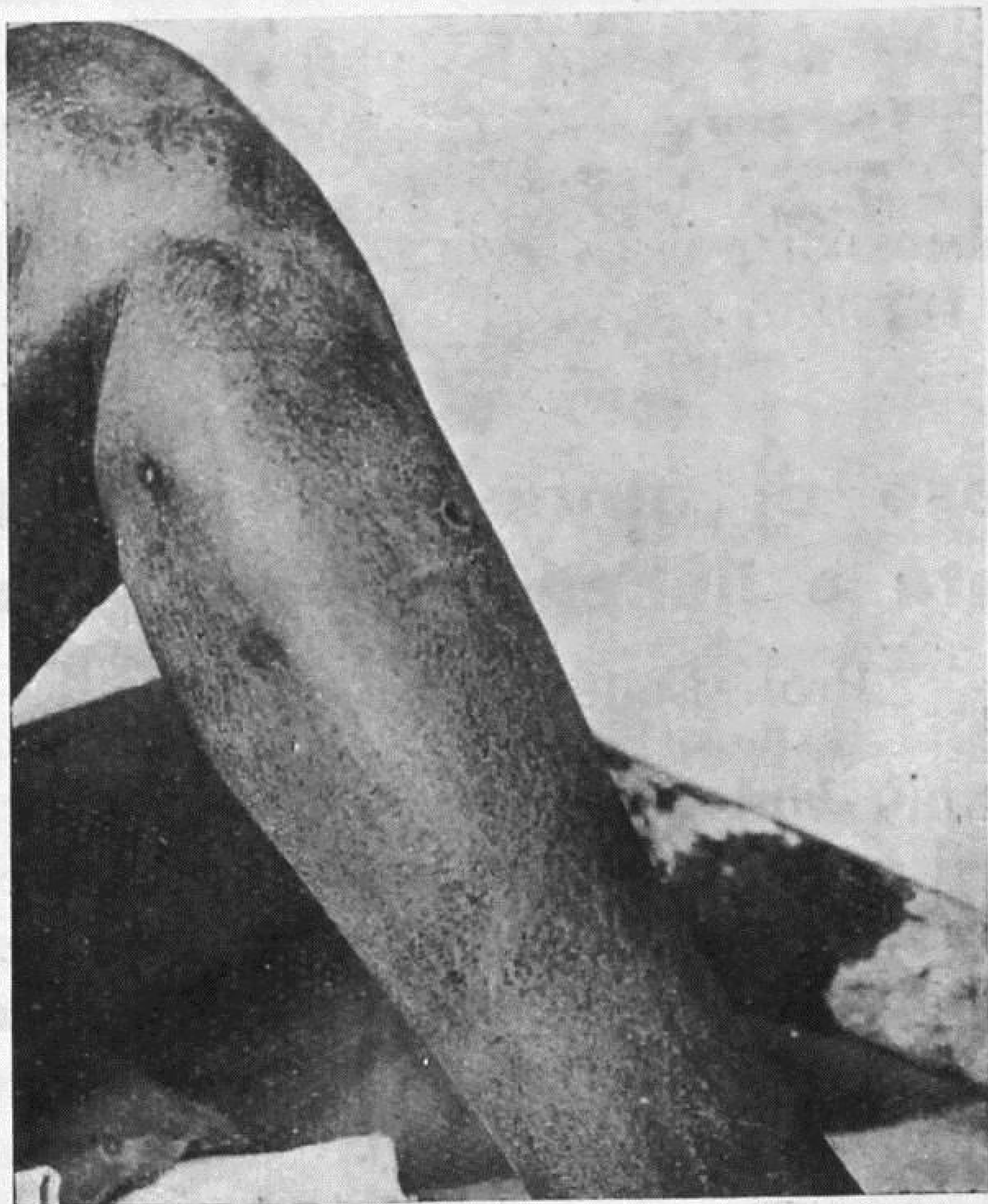


Fig. 2.

cerose e papulose. Le formazioni nodulari si riscontrano nelle superfici estensorie e sovratutto negli arti (fig. 1), mentre nella faccia flessoria di questi se ne osservano piuttosto rare: esse sono emisferiche, isolate, a sede dermo-epidemiche, spostabili nei piani sottostanti, di colorito grigiastro, a superficie integra asciutta, qualcuna erosiva al centro, altre con lieve ipercheratosi, rilevate in rapporto alla cute circostante, della grandezza varia da una lenticchia ad un cece, a consistenza duro-elastica, a limiti netti. Le alterazioni pigmentarie si riscontrano sovratutto nella cute circostante ai noduli, sono

del tipo ipercromiche, a limiti sfumanti, di grandezza varia, con un aspetto lontanamente reticolato nelle cui maglie appaiono minute punteggiature di colorito normale. Una lieve velatura ipercromica diffusa si nota anche nella cute lontana dai noduli, ma senza alcun aspetto di chiazze. Le mucose visibili non presentano chiazze pigmentarie. Le alterazioni fibrose si osservano solo nell'arto inferiore di sinistra (fig. 3) e precisamente in corrispondenza della faccia interna del 3° inferiore della coscia e del 3° superiore della gamba, irregolarmente ovalari e disposte col massimo diametro in senso longitudinale, lungo il decorso dei vasi dell'arto medesimo che si presentano piuttosto dilatati. In numero di 6-7 sono di grandezza varia da quelle di un piccolo fagiuolo a quella di una piccola mandorla, ben delimitate, di colorito biancastro o bianco-sporco, lucenti, rilevate in rapporto alla cute circostante, a superficie liscia alcune, con lieve ipercheratosi le altre, tutte di consistenza duro-fibrosa, spostabili sui piani sottostanti; lieve ipercromia si nota sulla cute circostante. Alterazioni fibrose si riscontrano in corrispondenza dei bordi di una vasta ulcerazione situata nel terzo inferiore, ma esse si estendono per un largo tratto lontano dalla ulcerazione medesima occupando anche, nel terzo inferiore della



Fig. 3.

gamba e nella faccia mediale del piede una parte della superficie rispettivamente anteriore e posteriore. Le alterazioni verrucoidi o vegetanti sono rappresentate rispettivamente da una sola chiazza in corrispondenza dell'arto medesimo: l'una nel terzo superiore della gamba, l'altra sul dorso del piede sinistro e precisamente sulla faccia antero-mediale vicino all'ulcerazione suddetta. Sono ambedue rotondeggianti, del diametro circa di 3 cm., ben circoscritte. La prima di aspetto grossolanamente verrucoso presenta: una zona centrale rotondeggiante del diametro di 1 1/2 cm. circa, costituita da grossi fittoni cornei fortemente aderenti alla base d'impianto, secchi, di colorito grigio-sporco; una zona mediana a guisa di anello, di 1/2 cm. circa di larghezza, depressa, a superficie di aspetto cicatriziale, liscia, secca; infine una zona esterna, rilevata anch'essa in rapporto alla cute circostante ma molto meno di quella centrale, di consistenza fibrosa, a superficie integra. Si ha l'impressione che questa chiazza tenda nella parte centrale all'ulcerazione pel distacco successivo degli zaffi cornei.

L'altra chiazza, grossolanamente papillomatosa si presenta di colorito rosso-violaceo, rilevata per circa 1 cm. sulla cute circostante, a superficie umida, in parte ricoperta da crosticine giallastre e costituita da tanti rilievi separati da solchi più o meno profondi, di aspetto condilomatoso: la cute circostante è pressochè normale salvo un lieve arrossamento e una lieve ipercromia.

Le alterazioni ulcerative sono rappresentate solo da una vasta perdita di sostanza che occupa la faccia interna della gamba (parte del terzo inferiore) e del piede sinistro; si presenta con i caratteri dell'ulcera da varici sia nel fondo che nei bordi, mancano però le altre alterazioni cutaneo-vascolari che si riscontrano di solito nel complesso varicoso.

Infine le alterazioni del tipo papuloso si riscontrano solamente in corrispondenza della gamba destra (fig. 2) sovratutto alla faccia antero-esterna; quivi la dermatosi si presenta costituita da numerose piccole papule ravvicinate ma non confluenti, a sede follicolari o no, di forma irregolarmente rotondeggianti, di colorito grigiastro, pigmentate, a superficie ipercheratosica verrucoide o lichenoide. Nessun disturbo subiettivo.

Sangue: R. W. negativa, M. K. R II negativa, Kahn negativa.

Azotemia 0,62. Glicemia 1,02. Colesterinemia 1,10.

Globuli rossi 3.980.000. Globuli bianchi 4100. Formula: neutrofili 74 %, basofili 3 %, eosinofili 1 %, monociti e forme di passaggio 8 %, linfociti 14 %. Emoglobina 60 %, valore globulare 0,75.

Intradermoreazione di Mantoux: negativa.

Urine: scarse (600-800 cc. nelle 24 ore); assenza di elementi patologici.

Prova di Adler e Reimann: Si prelevano a digiuno cc. 10 di sangue venoso e subito dopo si iniettano 10 cc. di una soluzione 1 % di rosso Congo, riscaldata. Si fanno altri due prelevamenti di sangue: dopo 4 minuti (dopo tale tempo si presume che il rosso Congo abbia raggiunto una distribuzione uniforme) e dopo un'ora (si suppone che l'apparato reticolo-endoteliale abbia assorbito la massima parte del colloide iniettato). Il siero ottenuto dai tre campioni viene centrifugato cercando di evitare durante le manipolazioni l'emolisi.

Mediante il colorimetro di Dubosq, dalla diminuzione dell'intensità colorimetrica del siero prelevato dopo 1 ora in rapporto a quella che era dopo 4' si deduce la quantità di rosso Congo scomparsa dopo 1 ora (la quantità cioè assorbita dagli elementi del S. R. E.).

Per calcolare la percentuale di rosso Congo iniziale e quella rimasta dopo 1 ora si preparano diluizioni di controllo di rosso Congo corrispondenti a 1:10.000, 1:20.000, 1:30.000 e 1:40.000 in soluzione fisiologica e siero del paziente in parti uguali.

La quantità di sostanza colorante che si trova ancora in circolo dopo 60 minuti dall'iniezione, espressa in per cento rispetto alla quantità iniziale (cioè dopo 4) costituisce *l'indice del rosso Congo*. Quanto più è alto l'indice tanto meno è l'attività granulopessica degli elementi reticolo-endoteliali (nell'uomo normale l'indice di assorbimento oscilla fra 50 e 70). Nel nostro caso l'indice del rosso Congo era 56 e quindi, sebbene rientri nei limiti della funzionlità normale (50-70), sta ad indicare una efficienza granulopessica del reticolo-endotelio piuttosto scarsa.

Prova di Bennhold: Iniettando una soluzione sterile di rosso Congo in soluzione fisiologica all'1 % per via endovenosa (10 cc.) si ottiene una colorazione dell'amiloide che permane da 4 a 12 giorni. In soggetto normale nel corso di un'ora, secondo Bennhold, il colore scompare al massimo nel 30 % della quantità iniziale; quando la scomparsa del colore nel corso di un'ora raggiunge il 60 % si deve pensare ad un'amiloidosi generalizzata.

Nella prova da noi eseguita col rosso Congo sul soggetto in esame solo il 44 % circa del colore scomparve, pertanto possiamo escludere la presenza di un'amiloidosi generalizzata. Da notare che non si ebbe alcuna colorazione delle papule amiloidosiche.

Fenomeno della fissazione elettiva (Machionini e John): Con soluzione al 0,2 % di rosso Congo iniettata per via ipodermica nei punti affetti da amiloidosi (gamba destra) e nelle chiazze nodulari (avambraccio sinistro), il fenomeno fu negativo

Fenomeno della fissazione elettiva (Nomland): Con la stessa soluzione iniettata per via intradermica, nei punti affetti da amiloidosi (gamba destra) e nelle chiazze nodulari (avambraccio sinistro) non si ebbe colorazione.

Esame istologico: L'esame istologico è stato praticato nella gamba destra (papula di tipo amiloidosi), sulla coscia e nell'avambraccio di destra (noduli tipo prurigo nodulairis), sulla coscia sinistra (nodulo fibroso-verrucoso) e sul piede sinistro (chiazza vegetante).

1) *Papula della gamba destra*: Nelle sezioni colorate con l'ematossilina-eosina si nota che l'epidermide non presenta alterazioni importanti, lo spessore è pressochè normale salvo in alcuni punti in cui gli zaffi interpapillari sono piuttosto ridotti o si osserva una lieve acantosi. Lo strato corneo è piuttosto ipercheratosico, e questo aspetto è molto ben evidente nelle zone sovrastanti alla sostanza amorfa. Lo strato granuloso presenta 1 o 2 file di cellule ricche di granuli cheratoialinici. Lo strato spinoso, normale nei vari punti, si presenta invece acantosico e con vacuolizzazioni perinucleari in corrispondenza di mo-

dici infiltrati che si rinvengono al limite del derma superficiale. Nei punti infine in cui la sostanza amorfa trovasi a contatto dell'epidermide le cellule spinose non conservano più la loro continuità nè i reciproci rapporti di contiguità a causa dell'interposizione di infiltrati monolinfocitari disposti tra la sostanza amorfa i residui dello strato spinoso e la sostanza cornea. Le cellule basali in questo tratto o non sono più riconoscibili oppure sono prive di pigmento melanico, a differenza di quelle in corrispondenza dei tratti acantosici che sono invece molto ben conservate e ricche di melanina. Il derma papillare è sede di importanti alterazioni: in alcuni punti le papille sono ben conservate, di aspetto normale leggermente cupoliformi, in altre esse sono sostituite da zolle di sostanza amorfa a contorni ben definiti, per lo più separate dal derma circostante da spazi chiari, spazi che si riscontrano anche nell'interno di qualche zolla. La stessa sostanza si nota nelle pareti di alcuni vasi della rete sottopapillare, in alcuni molto ben evidente, e attorno ai quali si nota modico infiltrato linfocitario. Nessuna alterazione degna di rilievo si riscontra nel derma medio e profondo. Non plasmacellule (Unna-Pappenheim) negli infiltrati, l'elastico (orceina) è ben conservato salvo nella zona degenerata e in qualche papilla, nessuna particolarità si nota col v. Gieson. La sostanza amorfa si colora: col v. Gieson giallastro-pallido, col Lugol giallo bruno-mogano, col violetto di genziana rosso-violacea, con iodio-acido solforico rosso-bruna.

2) *Noduli della coscia e dell'avambraccio di destra*: Nelle sezioni colorate con ematossilina-eosina si nota: strato corneo notevolmente ispessito, striato lucido piuttosto sviluppato, strato granuloso spesso (in qualche punto 3-4 file di cellule a cheratoialina). Non esiste paracheratosi; lo strato corneo prende un aspetto ondulato infossandosi più o meno profondamente verso il corpo mucoso, i bottoni interpapillari sono stretti ed allungati. Corpo mucoso modicamente ispessito in qualche punto, piuttosto assottigliato invece in corrispondenza delle papille; i vari strati cellulari che lo compongono non presentano speciali alterazioni ad eccezione di un colorito piuttosto sbiadito delle cellule spinose e della presenza in queste di numerosi vacuoli perinucleari; cellule basali povere di melanina. L'allungamento delle papille e degli zaffi interpapillari conferiscono un aspetto profondamente sinuoso all'unione dermo-epidermica. Il derma presenta alterazioni infiltrative e vascolari di una certa importanza: gli infiltrati si riscontrano sia nel derma superficiale che nel derma medio e nel derma profondo, sovratutto però nei primi due e attorno ai vasi, prendono disposizione a bande più o meno irregolari parallele ai piani cutanei. Le cellule sono monolinfocitarie e istiocitarie, non si riscontrano polinucleati (Civatte), nè cellule giganti (Gans). I vasi sono numerosi, dilatati ad endotelio rigonfio, sporgente nel lume vasale, circondati da infiltrati del tipo suddescritto. L'abbondanza di vasi e di infiltrati cellulari si riscontrano sovratutto nel derma superficiale e derma medio, mancano completamente nel derma profondo. Il collageno (v. Gieson) presenta fasci piuttosto grossolani, separati da lacune ben evidenti, con tendenza a disgregarsi. L'elastico (orceina) è ben conservato salvo nel derma superficiale, dove, ma solo negli strati sovrastanti gli infiltrati, esso è ridotto a qualche rarissima fibra. Non si rinvengono plasmacellule (Unna-Pappenheim), nè sostanze amiloide (colorazioni allo iodio e al violetto di genziana).

3) *Nodulo fibroso-verrucoso della coscia sinistra*: Strato corneo notevolmente aumentato di spessore, piuttosto compatto salvo in alcuni punti dove tende al distacco lamellare, nessun accenno alla paracheratosi. Strato granuloso costituito da più strati di cellule (anche 5-6), ricche di cheratoialina, specialmente in corrispondenza degli zaffi papillari. Strato delle cellule spinose acantosico ma di aspetto normale. Cellule basali ben conservate, povere di melanina in alcuni punti, molto ricche in altre zone. Zaffi interpapillari molto allungati piuttosto stretti. Il derma presenta nelle parti maggiormente colpite una grande ricchezza vasale, tanto negli strati superficiali che nello strato medio, nel derma profondo non si apprezzano alterazioni ad eccezione di un ispessimento delle pareti vasali. Nel derma superficiale e medio i vasi sono molto abbondanti, di calibro vario, dilatati, a pareti ispessite, ad endotelio generalmente non alterato, non ripieni di sangue. Attorno a questi vasi si notano infiltrati più o meno notevoli sovratutto negli strati del derma superficiale. Le maggiori alterazioni vasali e infiltrative sono a carico del derma sub-papillare, dove prendono aspetto nodulare, a limiti non troppo netti. In questa zona si notano anche numerose piccole lacune linfatiche che insieme al connettivo ridotto in sottili fibrille danno un aspetto reticolato. Le cellule che costituiscono l'infiltrato sono in massima parte istiocitarie, rari sono gli eosinofili mono e bilobati che si ri-

scontrano sovratutto negli infiltrati nodulari piccoli, non si riscontrano polinucleati. Il collageno (v. Gieson) in corrispondenza di questa zona è ridotto, come abbiamo già detto, a sottili fibre che danno un aspetto reticolato; nelle zone invece lontane dagli infiltrati esso è abbondante, compatto, con grossi fasci, tendente alla fibrosi, anche qui però si osserva qualche lacuna linfatica e dei vasi dilatati, ma in numero piuttosto scarso. L'elastico (orceina) è scomparso negli strati dermici superficiali e nel derma medio colpito da dette alterazioni, ma nelle zone periferiche esso appare pressochè normale.

Assenza di amiloide nelle sezioni colorate con lo iodio e col violetto di genziana.

4) *Chiazza papillomatosa-vegetante del piede*: Colpisce (ematossilina-eosina) l'ipercheratosi piuttosto accentuata e l'iperacantosi spiccatissima con forte allungamento dei bottoni interpapillari nel derma. In qualche punto gli strati ipercheratosici infossandosi si approfondano e si spingono fino al derma, a volte i follicoli assumono l'aspetto di piccola cisti cornea. Lo strato corneo si presenta a forma lamellare in via di distacco, solo in qualche raro punto presenta residui nucleari, lo strato granuloso in 3-4 file di cellule ricche di cheratoialina, il corpo mucoso piuttosto sottile in corrispondenza delle papille dermiche con cellule basali non sempre identificabili e prive di melanina. Gli zaffi interpapillari che si spingono profondamente presentano cellule spinose per lo più di aspetto normale salvo in qualche punto dove è possibile osservare anche qualche raro pseudoglobo corneo e cheratinizzazione anormale. Le lesioni dermiche sono a carico dei vasi e del connettivo, si notano inoltre infiltrati nodulari molto spiccati. I vasi sono molto numerosi (aspetto angiomatoso) specialmente nel derma superficiale e derma medio dove appaiono di grandezza varia, dilatati, a pareti spesse, raramente e lievi si osservano alterazioni dell'endotelio. Gli infiltrati sono perivasali (sovratutto nel derma superficiale), piuttosto ben delimitati, costituiti da cellule connettivali (fibroblasti, istiociti) ed eosinofili mono e bilobati, non si rinvengono polinucleati. In qualche punto si osserva anche qualche stravaso sanguigno. Il collageno è quasi scomparso o a sottili fibrille. Numerose lacune (v. Gieson) appaiono in mezzo al connettivo, all'infiltrato ed ai vasi, sì che il campo prende un aspetto reticolato. L'elastico (orceina) è scomparso. Non si rinviene amiloide nelle sezioni colorate col violetto di genziana e con lo iodio.

Colorazione tricromica di Masson: Fu praticata su di una papula amiloide della gamba destra, su due noduli tipici di prurigo nodularis (avambraccio destro e coscia sinistra), sulla chiazza papillomatosa del dorso del piede sinistro e sul nodulo fibro-verrucoso della gamba sinistra.

La tecnica eseguita è la seguente: 1) fissare in liquido per due settimane (sublimato corros. 1 % parti 20, sol. satura di acido picrico parti 20, formalina al 40 % parti 10, acido acetico parti 5); 2) lavare per qualche ora in acqua distillata; 3) passare nella serie degli alcool e includere in paraffina; 4) colorare le sezioni con ematossilina ferrica di Weigert per 15'-20'; 5) lavare; 6) differenziale in: sol. satura di acido picrico 2, alcool a 95° part. 1; 7) lavare e portare le sezioni per qualche minuto in fucsina acida gr. 1, acido acetico cc. 1, acqua distillata cc. 200; 8) lavare in acqua distillata e portare le sezioni (5'-15') in acido fosfomolibdico gr. 1, acqua distillata cc. 100; 9) immergere le sezioni in sol. satura di bleu di anilina in acqua acidificata al 2,5 % (10''-30''); 10) lavare in acqua distillata; 11) lavare in acqua acidificata all'1 % (5'-30'); 12) alcool assoluto acidificato all'1 : 300 (30''); 13) alcool assoluto; 14) xilolo - balsamo

Nuclei neri, citoplasma rossastro; fibre nervose e glia rosse, collageno bleu intenso.

Nodulo della coscia sinistra: Le formazioni nervose si osservano solo in alcuni punti delle sezioni praticate nel nodulo; quivi sono abbondanti mentre nel rimanente non se ne osservano quasi. Il collageno appare conservato in tutti gli strati, gli infiltrati mancano completamente, solo nel derma superficiale essi appaiono in grado molto scarso, dove si osservano anche numerose lacune linfatiche. I vasi sono numerosi in tutti gli strati ma specialmente nel derma medio e superficiale dove si osservano numerosi piccoli capillari vicino a formazioni nervose; si presentano dilatati ad epitelio rigonfio fino quasi ad occludere, in qualcuno, il lume vasale. Le formazioni nervose appaiono a guisa di tronchi più o meno grossi in sezione per lo più trasversa, la loro dimensione in genere diminuisce quanto più dal derma profondo si va verso il derma superficiale, il numero invece di esse aumenta quanto più si va verso la superficie ed in rapporto all'abbondanza dei vasi.

Alcuni tronchi si presentano grossi (vedi fig. II e III della tavola) con guaine di collageno molto evidente, con fibre alcune tagliate trasversalmente altre longitudinalmente; altri nervi sono di medio e piccolo calibro (questi sono molto numerosi specialmente in



Fig. I.

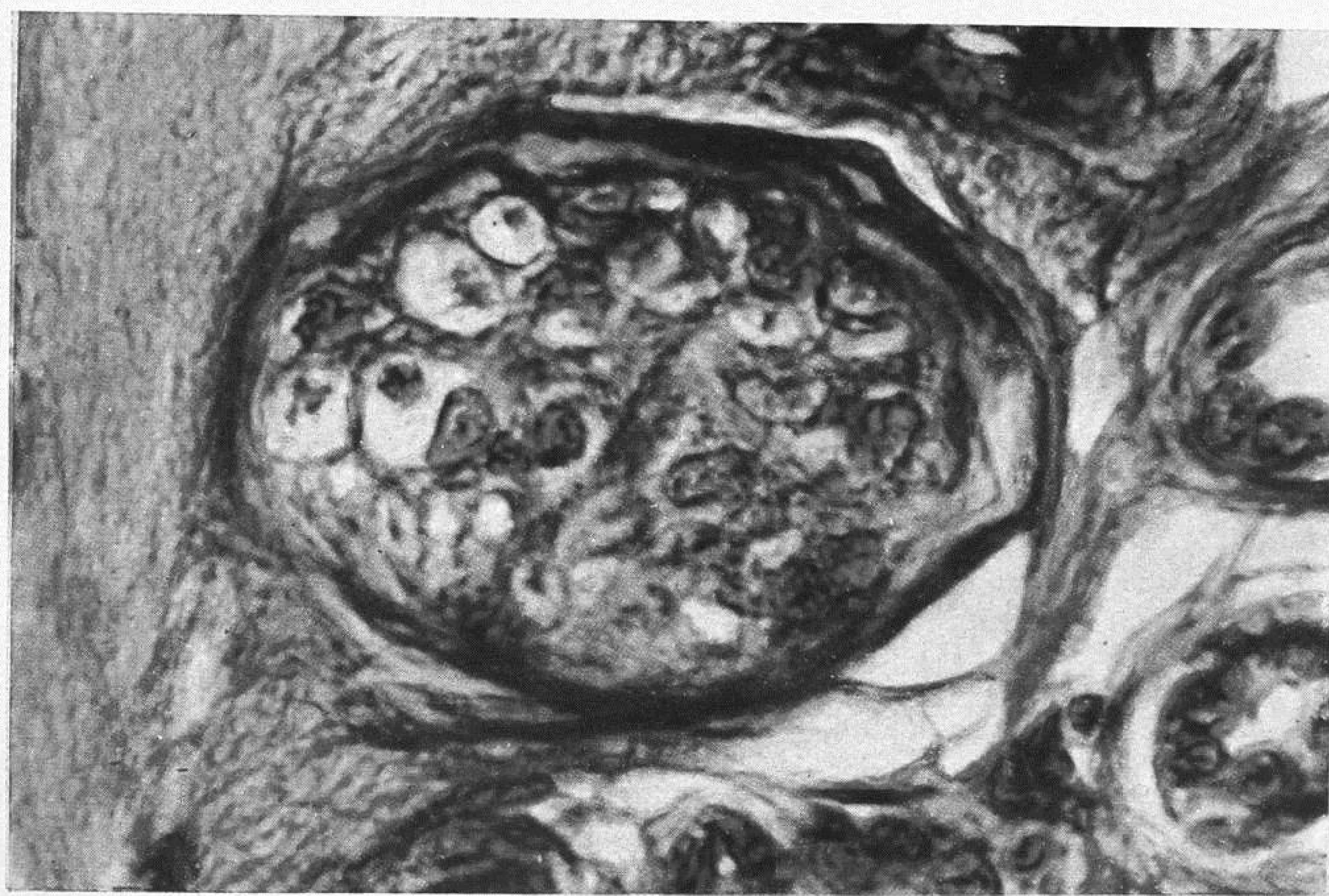


Fig. II.

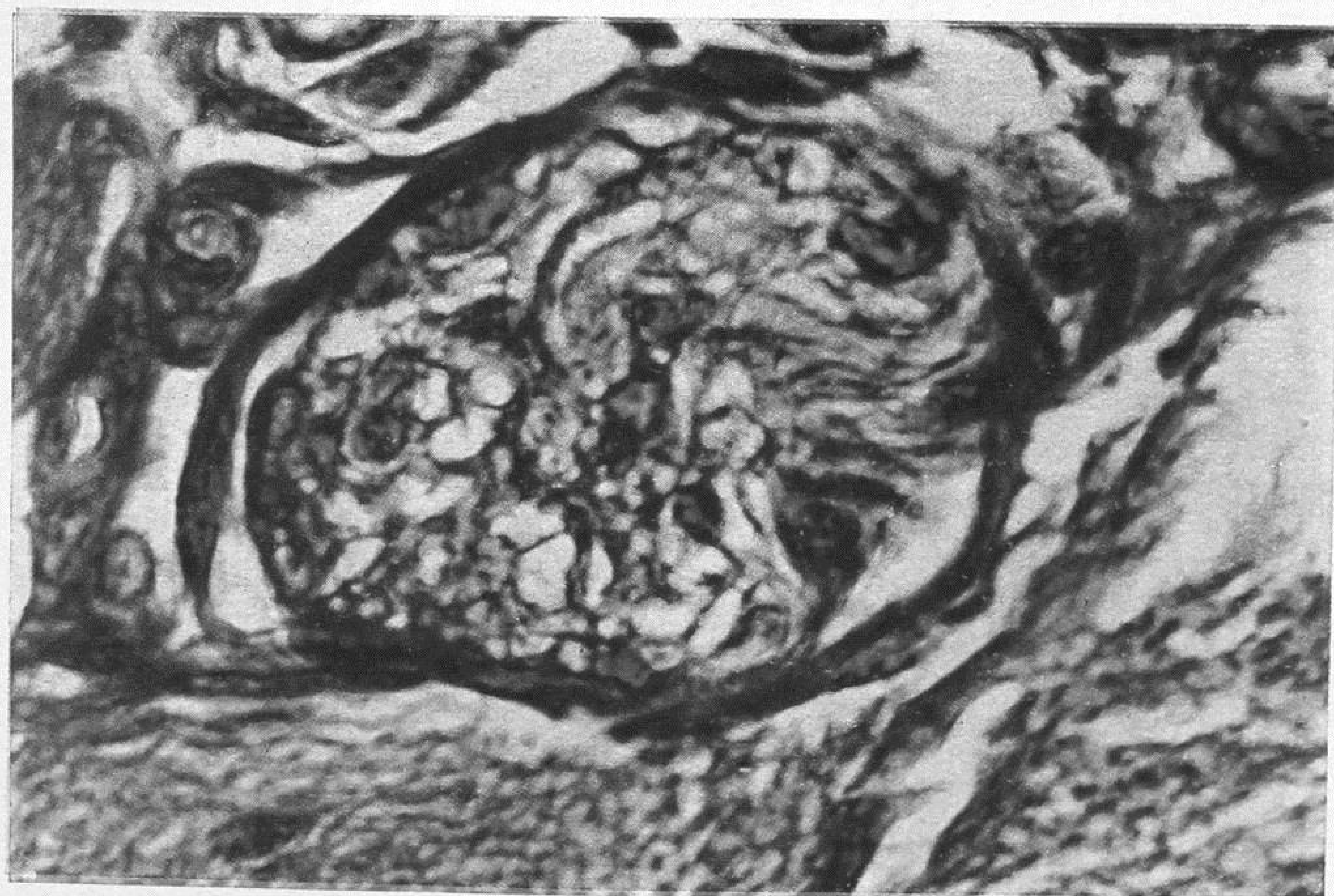


Fig. III.

corrispondenza del derma subpapillare e presentano una guaina sottile ben visibile (vedi fig. I della tavola). Ben riconoscibili appaiono specialmente nei fasci nervosi più grandi e nei fasci presi in sezione longitudinale le cellule di Schwann.

Nodulo dell'avambraccio destro: Collageno ridotto nel derma profondo; nel derma medio e superficiale, specialmente in alcuni punti di quest'ultimo, esso è rappresentato da fibrille più o meno sottili. I vasi sono piuttosto numerosi in tutti gli strati: nel derma profondo e medio appaiono grossi ad epiteli rigonfi, nel derma superficiale si osservano numerosi piccoli vasi capillari. Gli infiltrati sono quasi mancanti nel derma profondo, divengono evidenti ma in modico grado negli strati superficiali sovratutto nella zona subpapillare. I fasci nervosi si osservano sia nel derma profondo che in quello medio e superficiale, ma in scarsa quantità; sono per lo più fasci nervosi voluminosi affiancati ai vasi e in rapporto, pel numero e grandezza, al numero e al calibro di questi.

Lesione del dorso del piede sinistro, nodulo verrucoso della gamba sinistra e papula della gamba destra: In tutte queste lesioni non si è mai potuto riscontrare lesioni di tal genere.

Decorso: durante la degenza in Clinica (circa due mesi) il paziente è andato gradualmente migliorando senza alcuna cura: delle forme nodulari alcune sono scomparse, altre sono andate abbassandosi senza però scomparire del tutto. La vasta ulcerazione del piede e la grossa chiazza vegetante con degli impacchi tiepidi e qualche applicazione di onde corte sono andate gradualmente migliorando in modo che sull'ulcerazione numerose zolle epiteliali comparse hanno potuto ricoprire buona parte della perdita di sostanza e la chiazza vegetante si è andata lentamente riassorbendo fino a scomparsa quasi completa dopo due mesi circa.

Progressiva e lenta evoluzione ha mostrato la chiazza verrucosa del terzo superiore della gamba sinistra nel senso che la parte centrale ipercheratosica si è andata dapprima rilevando, successivamente ulcerandosi in qualche punto del fondo per caduta delle vegetazioni e dei fittoni cornei. Immutate sono rimaste le alterazioni pigmentarie, quelle fibrose e quelle papulose.

Diagnosi: Le lesioni papulose della gamba destra, clinicamente d'aspetto lichenoide, ricordano l'amiloidosi solamente per la sede e pel colorito particolare (sfumatura cerea) degli elementi. Clinicamente si differenziano dalla neurodermite circoscritta cronica per l'assenza di prurito, per i caratteri di sede e di superficie lucente e piana; dal lichen ruber planus, pel colorito, per l'assenza di figurazioni, risoluzioni centrali, atrofia, pigmentazione caratteristica e lesioni mucose. Dalla lichenificazione secondaria infine per la mancanza d'infiltrazione diffusa e profonda, e perchè le papule, se pure ravvicinate, sono ben distinte l'una dall'altra. La diagnosi si basa sovratutto sul reperto delle reazioni microchimiche con la dimostrazione della sostanza amiloide. Il fatto che le reazioni allo iodio non coincidono perfettamente con quelle al violetto (con le prime si dovrebbe colorare in rosso bruno mogano e in bleu quando si aggiunge acido solforico) non deve far dubitare della diagnosi in quanto si sa che nella degenerazione amiloide si producono prima delle sostanze che danno la reazione dei violetti e poi quelle dello iodio e che queste ultime si perdono prima di quelle al violetto. Potendo riscontrarsi solo una di queste reazioni, quelle dei violetti permette con maggior sicurezza di riconoscere la degenerazione amiloide anche se coesistono, come nel nostro caso, sostanze molto affini all'amiloide e che si producono nelle stesse condizioni. Vi sono casi in cui è possibile ad es. riscontrare ambedue le reazioni in un organo mentre quella dei violetti solamente in un altro. Nelle degenerazioni ialine dei connettivi e delle pareti vasali, trattandosi di un processo molto affine alla necrosi (necrosi ialina secondo alcuni), i nuclei di molti elementi cellulari vengono a scomparire per un vero e proprio processo necrobiotico che finisce con la morte delle cellule: queste alterazioni non si riscontrano attorno all'amiloide da noi osservata.

Stabilito pertanto che ci si trova di fronte ad una degenerazione amiloide bisogna fissare se si tratta di una forma cutanea primitiva o secondaria, localizzata o generalizzata. Non potendosi escludere con ogni certezza che la dermatosi attuale sia stata preceduta da altre alterazioni (il p. esclude con certezza tale evenienza) la mancanza di ogni tendenza delle singole lesioni alla confluenza e il risultato della prova di Bernhold di poi, anche se non di valore assoluto, depongono per una forma localizzata. La limitazione assoluta della sostanza amiloide al derma papillare senza che si riscontri nulla a carico dei vasi del derma profondo e del sottocutaneo permettono infine di considerare in modo decisivo, il nostro caso, nel gruppo delle *amiloidosi localizzate e primitive*.

Per quanto riguarda di poi le altre forme cutanee, di cui era affetto il nostro paziente,

la diagnosi non presenta soverchia difficoltà ad un dermatologo che abbia presente la questione delle lichenificazioni anormali.

Lasciando da parte il fatto che non ancora si è raggiunto un accordo sulle varie lichenificazioni anormali e se alcune di esse rientrino nel campo del lichen planus o se invece nelle neurodermiti, le lesioni riscontrate nel nostro caso, ad eccezione di quelle della gamba destra; possono essere ben inquadrate in alcune forme di lichenificazioni anormali descritte da Pautrier. Infatti i noduli diffusi a carico sovratutto degli arti, descritti sotto il nome di *lichen ruber obtusus corneo*, di *urticaria perstans papulosa*, di *prurito nodularis*, di lichen corneo ipertrofico, ecc., sia per il loro aspetto clinico di grossi elementi papulosi globosi, nettamente delimitati, emisferici, che per il quadro istologico debbono identificarsi con la lichenificazione circoscrtta nodulare cronica di Pautrier. L'unica obiezione è l'assenza di prurito, ma la sola mancanza di questo sintoma subiettivo non può fare escludere la diagnosi: anche nel caso di Darier mancava il prurito. E che questi elementi siano del tutto da identificarsi alla lichenificazione nodulare circoscritta cronica lo dimostra inoltre un reperto, da pochi AA. descritto e riscontrato, la presenza cioè di abbondanti formazioni nervose, reperto cui Pautrier annette un valore specifico.

Delle altre lesioni una deve, per l'aspetto clinico e istologico, identificarsi con le lichenificazioni giganti o lichenificazioni ipertrofiche, altre con le lichenificazioni verrucose ed altre infine ad esiti di queste ultime. Alle prime appartiene la lesione del dorso del piede sinistro vicino alla vasta ulcerazione, per l'aspetto di placca rotondeggiante, rilevata, a limiti netti, a superficie escoriata e secernente, costituita da tanti rilievi separati da solchi più o meno profondi. È vero che le lichenificazioni giganti hanno come sede d'elezione le regioni delle grosse pieghe e dello scroto, e colpiscono più frequentemente l'uomo nell'età avanzata, ma la localizzazione sul dorso del piede non può far escludere la forma gigante in quanto è noto che detta forma si produce in regioni a cute sottile, spostabile e a secrezioni fisiopatologiche aumentate. Nel dorso del piede del nostro soggetto si verificano per l'appunto le stesse condizioni di cute e di secrezione (questa prodotta dalla ulcerazione vicina). L'unico segno anche qui assente è il prurito, ma di fronte ad un reperto istologico con aumento notevole dei vasi del derma e con qualche alterazione endoteliale, con infiltrati sovratutto nel derma superficiale, anche se le alterazioni del collageno sono di una certa importanza, a me sembra che l'assenza del prurito, come per gli elementi nodulari già descritti, non sia sufficiente a rigettare la diagnosi.

Rimane a discutere la lichenificazione verrucosa e la distribuzione lungo il decorso della safena. La chiazza più recente nettamente rotondeggiante, con ammassi cornei molto aderenti, secchi, di colorito grigio sporco nella parte centrale, è circondata da un tessuto cicatriziale e fibroso che ricorda la callosità dei bordi delle ulceri varicose per consistenza. Delle altre qualcuna meno antica presenta ancora una ipercheratosi su di una base grossolanamente fibrosa, le altre sono nettamente fibrose. Che questi ultimi elementi debbano essere considerati come stadi avanzati di una lichenificazione verrucosa, la quale può, secondo me, in certe condizioni (ad es. varici) portare anche all'ulcerazione, ce lo fa sospettare la distribuzione comune lungo il decorso della safena e la comparsa graduale e lenta dei vari noduli.

La chiazza più recente ad es. presentava all'inizio una salienza verrucosa centrale e un bordo fibroso, di poi qualche punto centrale già ulcerato (dopo circa 2 mesi). L'evoluzione di questa chiazza fa pensare che chiazze primitivamente verrucoidi possano di poi evolvere verso l'ulcerazione o verso la fibrosi. Ad ogni modo il quadro istologico di un nodulo fibroso-verrucoso ci fornisce un dato quasi sicuro per la diagnosi di lichenificazione verrucosa in quanto che in questo nodulo (di aspetto fibroso e verrucoso insieme) si rinvengono alterazioni vasali e infiltrative della lichenificazione verrucosa. Questa ipotesi, che non mi sembra azzardata ma piuttosto semplicista per poter dare un'interpretazione anche alle forme fibrose, induce a chiederci se anche la vista ulcerazione del dorso del piede sinistro possa avere un comune meccanismo etiopatogenetico. Ma ciò non è possibile nè rilevare dall'anamnesi nè è possibile concluderlo mancando l'esame istologico che non fu potuto praticare per ragioni che il lettore facilmente potrà comprendere.

Considerazioni.

Esposto così l'aspetto delle varie lesioni presentate dal nostro paziente e stabilitane la diagnosi, occorre fare delle considerazioni a complemento di quanto abbiamo testè esposto. Ci troviamo di fronte ad un caso con ami-

loidosi localizzata e primitiva e con lichenificazioni anormali per aspetto. Quali possono essere le cause della prima forma morbosa e quali della seconda? Che rapporti possono esistere tra l'una e l'altra forma morbosa?

L'amiloidosi cutanea localizzata e primitiva è stata oggetto di un interessante lavoro di Truffi (1929) il quale dopo un accurato esame dei casi descritti giunge alla conclusione che soltanto dieci possano essere considerati come forme di amiloidosi cutanee localizzate, anzi in senso stretto, stando cioè ai caratteri dati da Lindworm e da Gutman solo sette casi potrebbero resistere alle critiche. Dal 1929 altri casi d'amiloidosi sono stati descritti da Sannicandro, Monacelli ed altri, la dermatosi però appare fino ad oggi, almeno in Italia, di una estrema rarità, mi riferisco alla forma cutanea localizzata e primitiva. Quali possano esserne le cause non sappiamo con precisione: per le forme secondarie e generalizzate pare che l'alcoolismo, la gotta, la sifilide, la tbc., la malaria, le nefriti croniche, le suppurazioni croniche, i tumori ed altre forme morbose cutanee possano essere cause predisponenti alla degenerazione del connettivo. Ma anche nelle forme primitive e localizzate (si noti che nelle forme secondarie è sconosciuto il meccanismo intimo che determini la comparsa dell'amiloide) la causa prima è sconosciuta. Pertanto la distinzione tra forma primitiva e secondaria è essenzialmente clinica anche se istologicamente è possibile riscontrare alterazioni che non sappiamo con certezza se abbiano preceduto o se siano invece reattive alla comparsa della sostanza amiloide.

Nel nostro caso non è certo possibile dare una spiegazione esauriente ancora essendo discussa l'origine e la natura dell'amiloide, però dobbiamo ritenere che oltre a cause generali predisponenti, infettive o tossiche, condizioni locali (circolatorie, nutritive?) debbano avere tutta la loro importanza. L'alcoolismo cronico e la denutrizione (oligocitemia, clorosi) possono essere imputate quali cause predisponenti, ma le alterazioni nutritive locali debbono avere la maggior importanza; si ritiene infatti che l'amiloide sia dovuta ad una precipitazione delle sieroglobuline per uno squilibrio tra siero-albumina e siero-globulina. Nè è improbabile quanto pensa Truffi che cioè l'amiloide possa derivare dalla sostanza ialina, avendo egli osservato un'associazione dell'amiloide con la sostanza ialina, anche pel fatto, del resto non infrequente, che nell'amiloidosi generalizzata ambedue le sostanze (ialina e amiloide) possono riscontrarsi l'una insieme all'altra talvolta anzi la prima in preponderanza. Anche il differente comportamento dell'amiloide, di fronte alla fissazione elettiva del rosso Congo (nel nostro caso ad es. la sostanza amiloide, pur rispondendo ai caratteri istochimici, non si è colorata in vivo nè con l'iniezione endovenosa, nè sottocutanea, nè intradermica) fa ritenere ch'essa non sia sempre perfettamente identica in tutti i casi.

In conclusione non sappiamo la causa intima per cui l'amiloide si infiltri o si depositi, però dobbiamo ritenere che essa sia di origine focale e che molteplici fattori possano portare ad uno squilibrio della molecola albuminoide, squilibrio che non è necessariamente generale ma che può essere esclusivamente e prevalentemente locale. Ecco quanto io penso in riguardo all'amiloide in base alle cognizioni di patologia generale e all'osservazione del caso descritto.

In riguardo alle lichenificazioni anormali dobbiamo riconoscere che fino ad oggi è rimasto un capitolo ancora oscuro della dermatologia non conoscendosi la vera natura. Per quanto si riferisce alla lichenificazione circoscritta nodulare cronica (prurigo nodularis di Darier, lichen ruber obtusus corneus di Lailler-Brocq, urticaria perstans papulosa o verrucosa di Fabry, Pick, ecc., lichen ruber verrucoso di Isaac, neurodermite nodulare di Fabry e Bukowsky), la maggior parte degli autori sono d'accordo nell'annetterla tra le lichenificazioni anormali per forma e non tra le varietà del lichen ruber planus. Pautrier ha dato un'importanza specifica alla presenza di abbondanti e ipertrofici elementi nervosi (nevromi) localizzati specialmente in mezzo e vicino agli infiltrati nodulari del derma medio e superficiale. L'A. non ha potuto stabilire se trattasi di fibre mieliniche o di fibre nude di Remak; l'importanza della guaina di Schwan e il volume dei nervi l'inducono a ritenere che si tratti di nervi del sistema cerebro-spinale.

Anche nel nostro caso sono state riscontrate le formazioni nervose descritte da Pautrier ed in alcuni punti veramente abbondanti, pertanto l'ipotesi di un loro valore specifico trova appoggio anche nelle mie ricerche. Il fatto che, nelle sezioni colorate col metodo Masson, i suddetti elementi nervosi iperplastici si osservano anche dove non esistono infiltrati, fa pensare che essi siano i primi a comparire. Pautrier è della teoria (dello stesso parere sono Bizzozzero, Pisani, Vercellino, Manganotti, ecc.) che la malattia inizi con delle lesioni da grattamento in cui la pelle lichenificata s'ipertrofizzi progressivamente fino a formare dei veri noduli salienti. A me sembra che se così fosse molto più abbondanti dovrebbero essere le lesioni nodulari dato che di escoriazioni nel caso di prurito intenso, se ne producono in grande quantità. Nel nostro caso per altro mancando il prurito e conseguentemente le lesioni da grattamento non si spiegherebbe l'insorgenza del nodulo che invece pare riferibile alla comparsa di piccolissimo « granello » nello spessore della cute. Per tutte queste ragioni (gli elementi nervosi non sempre sono accompagnati da infiltrati, le escoriazioni non sempre precedono le lesioni cliniche nodulari), sarei indotto piuttosto a ritenere che la dermatosi sia preceduta da una alterazione primitiva degli elementi nervosi.

Per quanto riguarda le lesioni identificate con la lichenificazione gigante è difficile poter dire a che cosa esse debbano essere imputate trattandosi di una forma molto rara che Ehrmann, Wecker e Kreibich considerano una neurodermite atipica ipertrofica. È molto probabile però che, coesistendo nel nostro caso con noduli di lichenificazione nodulare, ambedue queste lichenificazioni anormali abbiano qualche momento etiopatogenetico comune anche se i caratteri clinici e istologici sono del tutto differenti. E il nostro non è il primo ed unico caso perchè anche Payenneville e Castagnol hanno descritto una caso con lichenificazione nodulare e con lichenificazione gigante. Rimane però sempre oscuro perchè nella forma nodulare si riscontri quella speciale iperplasia nervosa mentre nella forma gigante non ve n'è traccia.

In quanto alla lichenificazione verrucosa (l. p. corneo ipertrofico, l. corneo verrucoso, l. corneo, dermatite circoscritta erpetiforme di Neumann) non v'è identità di vedute se essa sia una forma anormale di lichenificazione o se invece una varietà del lichen planus. Il nostro caso sarebbe in appoggio della teoria di Pautrier in quanto non esistono tracce di lichen planus, men-

tre coesistono chiazze sicure di lichenificazione anormale. Non è escluso però che detta forma sia (secondo le vedute di Gougerot) una sindrome di lichenificazione nodulare a punto di partenzavariabile (lichen planus vero, prurigo vero, prurito semplice, ecc.), prurigo nodularis incluso.

Venendo infine a considerare i rapporti che possono intercorrere tra i due tipi di dermatosi esistenti nel nostro soggetto (lichenificazioni anormali e amiloidosi) non è certo facile trarne delle deduzioni etiopatogenetiche. L'ipotesi più probabile è che esistano delle condizioni predisponenti generali comuni in ambedue i tipi di dermatosi (tossiche?) e che fattori locali giuochino un ruolo importante nel determinismo di una forma cutanea piuttosto che di un'altra. Ma queste considerazioni non possono avere altro valore che quello di ipotesi trattandosi di dermatosi in cui è ancora sconosciuta la natura.

Circa le prove per lo studio della funzionalità reticolo-endoteliale e quelle di fissazione elettiva del rosso congo nell'amiloidosi, esse hanno un valore solo relativo. La prova di Adler e Reimann si presta a molteplici critiche sia perchè la diversa stabilità delle micelle colloidali, da cui il colore viene assorbito (su questa conoscenza si fonda il metodo di valutazione della massa sanguigna), viene ad influire anche sull'assunzione del colore da parte del S.R.E., sia perchè le lesioni epatiche, i disturbi di circolo ecc. possono influenzare l'assorbimento del colore indipendente dalle alterazioni del reticolo-endotelio. Le prove di Marchionini e Nomland come quelle di Bennhold non sempre si addimostrano elettive fissando il colore sulla sostanza amiloide; il nostro caso ne dà una prova.

Non per questo debbono essere rigettate perchè qualche volta alcune di esse possono fornire dei dati importanti circa l'efficienza granulopessica del reticolo-endotelio o una prova di più per escludere una amiloidosi generalizzata. Nel nostro caso infatti la prova di Adler e Reimann ha permesso di svelare una efficienza granulopessica piuttosto scarsa e di escludere un'amiloidosi generalizzata, confermando così le supposizioni cliniche (assenza di segni renali, epatici,enterici, cardiaci e dei gangli linfatici).

Concludendo: Il caso descritto, molto interessante dal punto di vista dermatologico, offre notevoli difficoltà d'interpretazione.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze è possibile solamente sollevare dell'ipotesi circa le cause ed i rapporti intercorrenti tra le varie forme morbose osservate nel nostro caso. Tuttavia le ricerche eseguite ci permettono di concludere che: 1) nei riguardi dell'amiloidosi primitiva la diagnosi devesi basare su un complesso di ricerche cliniche e non su di alcuni reperti isolati che possono anche mancare: mi riferisco specialmente alle prove di fissazione elettiva; 2) nei riguardi della lichenificazione nodulare cronica circoscritta il reperto di abbondanti ed ipertrofici elementi nervosi deve avere effettivamente un'importanza diagnostica e patogenetica ma occorre insistere nella ricerca, la tecnica essendo molto delicata; 3) l'associazione di differenti forme di lichenificazione anormale non sia del tutto fortuita, ma devesi probabilmente ad un comune fattore etiopatogenetico; 4) l'assenza di prurito non può far escludere la lichenificazione cronica nodulare circoscritta nè le altre forme di lichenificazione anormale; 5) ignorandosi ancora le cause pre-

cise delle lichenificazioni anormali non è possibile dire quali rapporti possano intercorrere tra le varie forme e, nel nostro caso, tra queste e l'amiloidosi primitiva.

RIASSUNTO.

L'A. riporta un caso con lesioni cutanee di amiloidosi primitiva circoscritta, con lichenificazioni anormali del tipo obtusus, verrucoso, vegetante, fibroso. Conferma il reperto di abbondanti formazioni nervose nella lichenificazione circoscritta nodulare e le vedute di Pautrier sulle altre lichenificazioni anormali. Venendo alle conclusioni solleva l'ipotesi che vi possano essere cause generali predisponenti comuni per le varie forme morbose presentate dal soggetto e cause predisponenti locali differenti che portino a differenti quadri morbosi.

II.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Firenze
Direttore: Prof. J. Cappelli.

Ricerche sperimentali sulla reattività della cute umana e sui fenomeni di diffusione.

3) Modificazioni delle cutireazioni in zone pretrattate con estratti di organi.

Dott. Gilberto Manganotti, primo assist. e libero docente.

Le ricerche di Mc Clean, Duran Reynals e Hoffmann (1930-31), dalle quali è venuta in luce che estratti di organi, sopratutto quello testicolare, posseggono la facoltà di far diffondere nel derma sostanze varie, hanno suscitato esperimenti ed osservazioni intese a studiare queste nuove proprietà, applicandole anche al campo immunologico.

In due precedenti note ho riportato i resultati di indagini da me condotte, studiando sulla cute umana gli effetti di intradermoreazioni con estratti di organo. In esse ho considerato soprattutto le modalità dell'estensione delle aree trattate con gli estratti, aggiunti ad una soluzione di tripan-blau, quale rivelatore dell'entità della diffusione, in alcune categorie di dermopazienti.

Nella presente nota intendo solo brevemente riferire sulla modificazione della reattività della cute in zone pretrattate con estratti.

È noto infatti da una serie di ricerche, come l'estratto testicolare possa influire su fenomeni di vario ordine. Già Duran-Reynals nel 1929, studiando l'infezione vaccinica sperimentale, aveva messo in evidenza che l'estratto di testicolo di mammiferi rendeva la cute più sensibile all'azione del virus. Ulteriori ricerche confermavano tale reperto anche con altri agenti patogeni: in sostanza nelle zone di cute nelle quali è stato introdotto per via intradermica questo estratto, il virus vaccinico o quello erpetico o lo stafilococco, inoculati localmente oppure per via endovenosa, provocano lesioni più pronte e d'intensità molto maggiore che nelle zone di controllo. Successivamente l'A. e Hoffman e Mc Clean hanno potuto dimostrare che iniettando nella

cute di coniglio estratto testicolare mescolato a polveri inerti (come ad esempio inchiostro di China), queste si diffondono molto più rapidamente ed estesamente che nelle zone ove vengono iniettate mescolate semplicemente a soluzione fisiologica. Tale fenomeno si verifica anche in frammenti di cute escissi dall'animale, dimostrando così come non intervengano meccanismi nervosi o vascolari.

È sufficiente ricordare a questo proposito (rimandando per maggiori dettagli alle note su citate) come il processo di cui si parla sembri doversi riportare a fenomeni di diffusione e non di permeabilità come era stato in precedenza ritenuto, sulla guida di documentati studi di Favilli; i principî diffusori sono stati rinvenuti in estratti di svariati organi (tiroide, placenta, ecc., ecc.), di tessuti neoplastici, di batteri (cfr. II nota).

Dell'argomento si sono occupati largamente AA. esteri ed italiani, soprattutto Favilli e allievi. Favilli anzi con numerose e svariate esperienze è giunto a prospettare una teoria sull'immunità locale, basata sulle proprietà antidiffusorie possedute dagli antivirus (ed anche da altre sostanze: uretano, sali di calcio, ecc.), antagoniste a quelle dell'estratto testicolare.

Più recentemente Duran Reynals ha osservato che stipiti virulenti di stafilococco producono un principio idrosolubile (trovato anche in batteri della gangrena gassosa e pneumococchi virulenti, Mc Clean; in streptococchi, Praud), simile per molti rapporti al fattore testicolare, fattore che manca in stipiti avirulenti, cosicchè l'A., pur senza volere identificare i termini di « virulenza » e di « proprietà diffusorie », ritiene che la maggiore « invasività » degli stafilococchi sia in funzione di sostanze atte a influenzare la diffusione, prodotte dai germi stessi.

Inoltre, ciò che più importa dal punto di vista di cui mi occupo, *azioni su manifestazioni allergiche* sono state messe in evidenza da vari ricercatori con diversi artifici; fra gli altri, particolarmente significative le ricerche di Cassuto, il quale, provocando il fenomeno di Sanarelli-Shwartzman, in conigli, ha ottenuto una inibizione della reazione nelle zone preparate con estratto testicolare, ed un aumento in intensità ed in ampiezza delle lesioni in zone pretrattate con le sostanze surriferite ed inibenti la diffusione: egli interpreta questi fenomeni nel senso che le sostanze provochino o una concentrazione o una diluizione (nel caso dell'estratto testicolare) del filtrato tossico nell'area preparata.

Risultati apparentemente opposti riferiti da Bier sono spiegati con la intensa tossicità dei filtrati usati e anche col fatto che il filtrato veniva iniettato contemporaneamente all'estratto testicolare, anzichè qualche giorno dopo.

D'altra parte Duran Reynals ha successivamente confermati i risultati di Cassuto.

Di particolare interesse sono le osservazioni sulle *modificazioni delle cutireazioni alla tubercolina*. Come già ho ricordato nella precedente nota, per quanto i risultati non siano tutti concordi, anche per la possibile flogosi consecutiva alla intradermoreazione all'E. T. (Falchi, Marabotti), gli AA. più recenti hanno constatato una inibizione della reazione; così Dürfless (1935), Fiocco (1936), il quale ultimo, avendo rimarcata una reazione infiammatoria, ha voluto accertarsi con opportuni controlli se fosse ad essa

riportabile la inibizione osservata, concludendo però che l'effetto esercitato da E. T. si deve attribuire « all'aumento della permeabilità ».

Queste osservazioni dimostrano come l'E. T. giunga a modificare la capacità reattiva della cute, impartendo a reazioni allergiche caratteristiche differenti da quanto si osserva di norma. Una interpretazione appare difficile poichè, se influenze da parte di sostanze endocrine sulla reattività cutanea sono note da tempo, gli effetti dell'E. T. non sembrano potersi riportare semplicemente alla attività ormonica, ma anche all'insieme delle modificazioni che si verificano nell'ambiente dermico, soprattutto appunto a quelle inerenti alla proprietà diffusoria.

La questione però appare difficile da risolvere, poichè proprio il potere di diffusione può rappresentare forse una espressione delle attività ormoniche e d'altro lato non è ancora conosciuto quali effetti diffusori posseggono gli estratti endocrini in generale. Cosicchè in ultima analisi non si può dire quanta parte, nelle modificazioni delle reazioni allergiche, sia da attribuirsi all'estratto in quanto è ormone o in quanto possiede proprietà diffusorie.

Solo ricerche ulteriori, che svelino il comportamento di reazioni allergiche in cute trattata e con diversi estratti ormonici e con sostanze ad azione diffusorie generiche, potranno chiarire questo punto.

Il problema è certamente interessante e complesso, anche perchè è appena iniziato lo studio delle proprietà diffusorie di estratti di organi e d'altra parte il fenomeno è ancora lontano dall'essere chiarito, specie per quanto concerne i rapporti con i fenomeni della permeabilità. Per ora bisogna limitarsi ad annotare i fatti, lasciando del tutto impregiudicata l'interpretazione; comunque, appare fuori dubbio che nelle zone di cute pretrattate con E. T. le reazioni si svolgono in maniera diversa di quelle praticate su cute integra.

Mi è sembrato che meritasse di sviluppare le precedenti osservazioni, soprattutto considerando le prove epicutanee con sostanze reattogene diverse, anzichè le intradermoreazioni tubercoliniche, come avevano fatto precedenti AA.

Le presenti ricerche sono state condotte su pazienti affetti da dermatosi da ipersensibilità di varia origine, studiati in questi ultimi anni.

***

La *tecnica* usata era la seguente: sulla cute del dorso (che doveva risultare ad un accurato esame perfettamente integra) venivano praticate 2 o più intradermoreazioni con 1/10 di cmc. ciascuna di differenti estratti in esperienza. Dopo aver sorvegliato l'andamento della reazione eritematoponfoide che ne seguiva, trascorso un tempo variabile da mezz'ora a 4-6 e più ore, venivano eseguite su ogni zona pretrattata, su una di controllo in cui era stato iniettato 1/10 di cmc. di soluzione fisiologica, e su un'altra a cute integra, epicutanee col materiale verso cui era sensibilizzato il paziente.

Per le epicutanee mi sono attenuto al metodo che avevo largamente usato nello studio delle dermatosi professionali, seguendo il concetto di non traumatizzare la cute e di mantenere a contatto la sostanza per breve tempo, cercando in tal modo di rivelare le forme di ipersensibilità più manifeste e specifiche. Mediante un batuffolo di cotone intriso nella sostanza in esame ese-

guivo una toccatura sulla cute, su cui avevo posto un rettangolo di grosso cartone forato nella parte centrale con un cerchio del diametro di un centimetro. In tal maniera deponevo la sostanza su una superficie definita e costante per tutti gli esperimenti.

***

Non è il caso che io mi indugi a riferire i protocolli dei singoli casi e sarà sufficiente segnalare i risultati ottenuti, in parte già pubblicati nella monografia sulle *Dermatosi Professionali* (Ed. Minerva Medica, 1937).

Nell'insieme le epicutanee hanno mostrato un comportamento diverso nelle zone di cute pretrattata con vari estratti rispetto a quelle praticate su cute integra. Le varie sostanze usate hanno mostrato però delle differenze sensibili tanto da una all'altra, quanto da caso a caso; così che riesce difficile poter inquadrare i risultati ottenuti, salvo che per l'estratto testicolare. Infatti mentre nelle zone pretrattate con estratto paratiroideo, splenico, ipofisario, miocardico, timico, ecc. ho notato delle reazioni ora più accentuate ed estese di quelle controllo, ora uguali e talvolta (però non di frequente) più attenuate; *nelle zone pretrattate con estratto testicolare le reazioni sono apparse, si può dire costantemente, molto meno evidenti, meno estese e di più breve durata.* In un qualche caso dopo 24 ore la reazione era lievissima ed appena accennata, in contrapposto a quanto si notava sulla cute sana ove la risposta era ben manifesta e persistente. Solo poche volte non ho potuto constatare differenze bene apprezzabili, ma tale evenienza è risultata eccezionale.

***

Ho già riportato nella mia Relazione al XXX Congresso della Soc. It. di Dermatologia e Sifilografia (Roma, ottobre 1936) diversi casi in cui ho ottenuto modificazioni delle epicutanee in zone pretrattate anche con estratto testicolare. Si trattava di attenuazioni nella intensità e nell'estensione delle reazioni, che in generale erano costituite da zone eritematose, più raramente eritemato-papulose, scomparibili in 24-48 ore, mentre le prove a parità di regione e di sostanza reattogena, si mostravano in altre zone più accentuate e persistenti. In qualche caso le aree reattive corrispondevano esattamente alla zona messa a contatto colla noxa; in qualche altro la superavano, tuttavia sempre meno marcatamente di quanto si verificava nella cute trattata con sostanze diverse dall'E. T.

In casi esaminati successivamente, riguardanti pazienti con ipersensibilità verso sostanze varie, soprattutto medicamentose (pellidolo, sedotiol, tintura di iodio, ecc.) ho ottenuto risultati perfettamente analoghi e, senza riferire diversi esempi, mi limito a riportarne due particolarmente significativi, poichè in essi la reazione, praticata su zona pretrattata con E. T., è risultata dopo 24 ore appena visibile in netto contrasto con quanto si verificava nelle altre zone.

Il primo caso riguardava un pittore di 32 anni con eczematizzazione nelle mani datante da 6 mesi, nel quale la epicutanea con trementina diede

esito intensamente positivo nelle diverse regioni esplorate e cioè all'avambraccio, braccio, dorso e coscie. La epicutanea praticata al braccio sinistro su zona pretrattata con 1/10 di cmc. di estratto testicolare Choay mostrava dopo 24 ore una cute quasi normale salvo un lievissimo eritema (v. fig. 1 T), mentre al braccio destro, ove si era praticata contemporaneamente una toccatura con la trementina su cute integra, era comparsa una larga chiazza eritematosa del diametro di circa 2 cm. (v. fig. 1 C) e quindi più estesa della superficie messa in contatto con la sostanza reattogena, chiazza leggermente

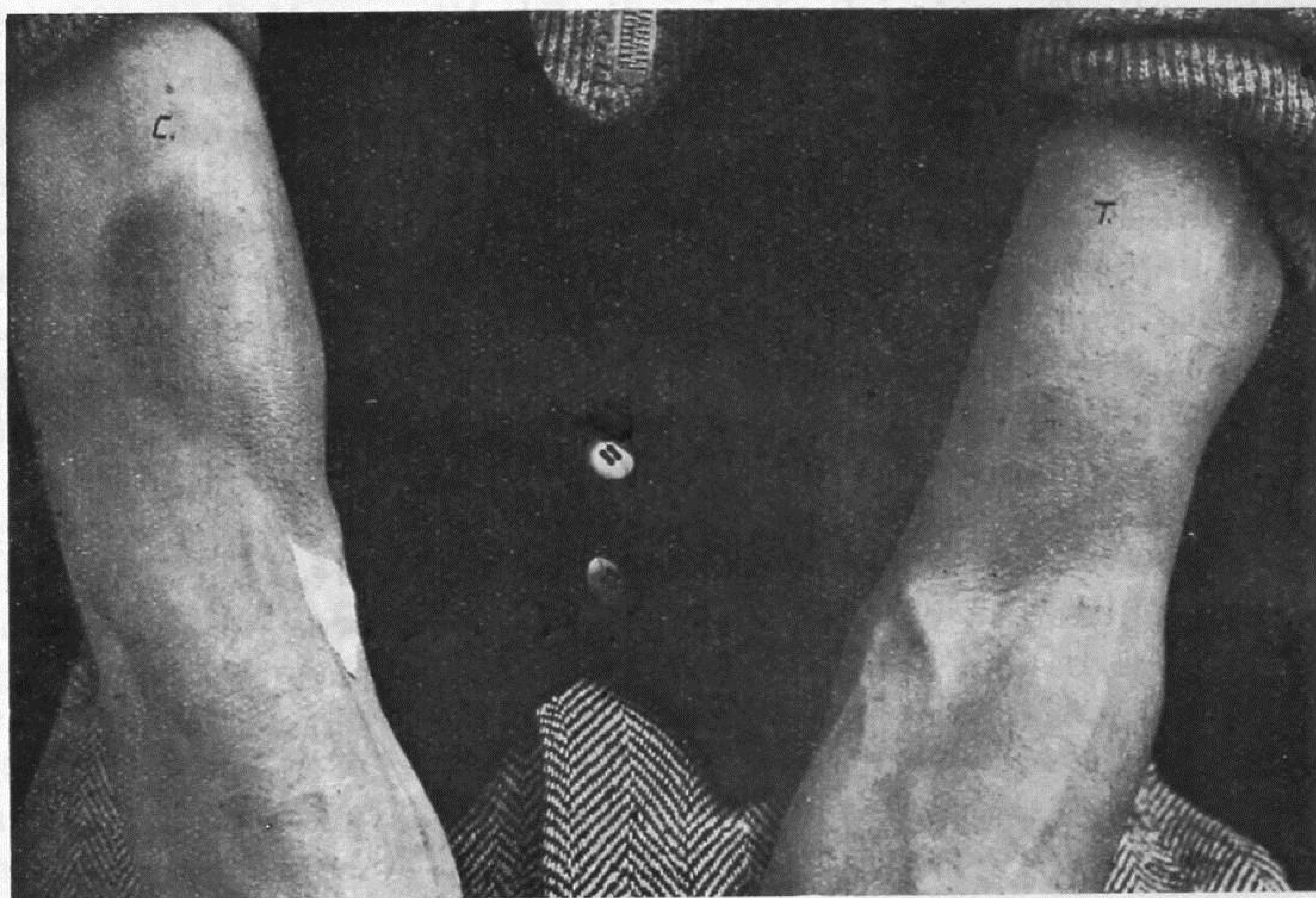


Fig. 1. — Epicutanea con trementina in un soggetto di 32 anni. C = area di cute senza alcun trattamento — T = area pretrattata con estratto testicolare. Da notare in tale zona l'assenza di ogni reazione, che è invece ben evidente al braccio destro.

infiltrata che perdurò per diversi giorni, risolvendo poi lentamente con lieve desquamazione, mentre al braccio pretrattato non si notò mai alcuna modificazione.

* * *

L'altro caso riguarda un operaio di 41 anni addetto a una segheria, affetto da alcuni anni da eczematizzazione del viso e delle mani e da rinite, con esacerbazioni periodiche. Si riuscì a stabilire che il paziente aveva una ipersensibilità al legno di quercia; le crisi di corizza, con edema ed eczematizzazione del viso, infatti, si verificavano tutte le volte che il malato veniva a contatto con il legno di quercia, mentre ciò non accadeva quando maneggiava altri tipi di legname. Le epicutanee con polvere di segatura dei diversi legni diedero tutte esito negativo, salvo quelle praticate con segatura di quercia che suscitarono una violenta reazione eritemato-vescicolosa sulle varie regioni cutanee esplorate (braccia, dorso, gambe). Anche in questo soggetto la epicutanea praticata al dorso su zona pretrattata con 1/10 di cmc. di estratto testicolare Chòay ha mostrato dopo 24 ore appena un lievissimo

eritema e qualche punto con reazione follicolare appena accennata, mentre nelle altre zone la reazione era vistosissima ed assai più estesa dell'area esposta al contatto con la sostanza reattogena (v. fig. 2). È da notare che nel pa-

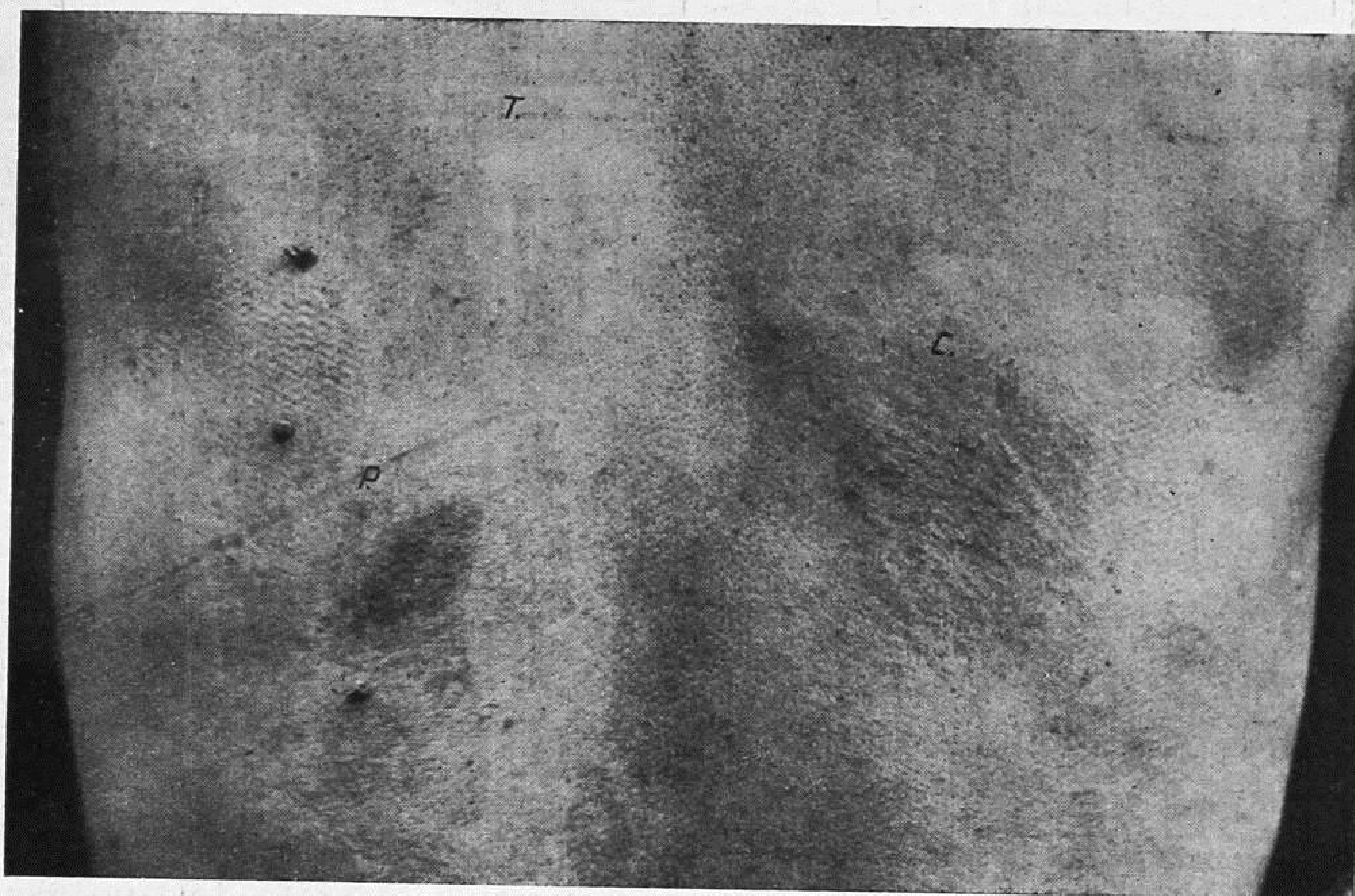


Fig. 2. — Epicutanee con segatura di quercia in un soggetto di 41 anni, dopo 24 ore. C = area non trattata — P = area pretrattata con estratto paratiroideo — T = area pretrattata con estratto testicolare. Da notare la estesa ed intensa reazione in C, la maggior limitazione in P e la lievissima reazione in T ove si apprezzano solo pochi elementi follicolari disseminati.

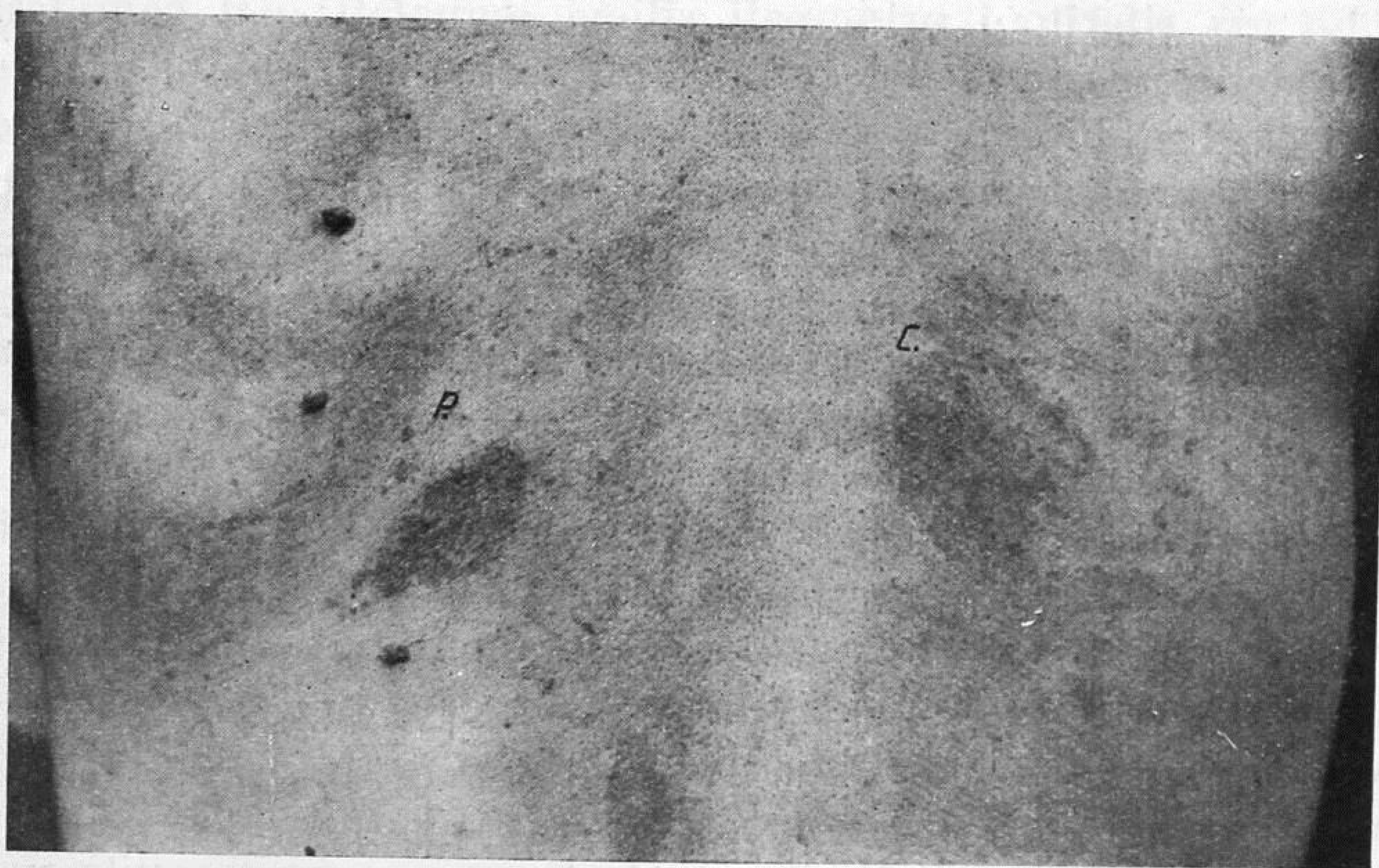


Fig. 3. — Lo stesso paziente, sei giorni dopo le prove. La reazione in corrispondenza dell'area trattata con estratto testicolare è scomparsa mentre permangono zone eritematose ancora molto manifeste in C. e in P.

ziente la reazione, in rapporto a quella su zona controllo, apparve meno estesa e vivace anche su una zona pretrattata con estratto paratiroideo (confr. figg. 2 e 3). Nei giorni successivi alla prova le reazioni si mantennero pres-

sochè invariate, mostrando solo dopo 6 giorni, una modesta attenuazione nelle zone controllo e con paratiroide (cfr. fig. 3) mentre in corrispondenza della zona trattata con estratto testicolare non era più rinvenibile alcuna alterazione.

L'evidenza di questi due casi ed i risultati pure assai significativi constatati in molti altri, mi permettono di affermare che *in soggetti ipersensibili a diverse sostanze, le epicutanee con i materiali reattogeni si dimostrano molto meno intense, molto meno estese e meno durevoli se eseguite in zone di cute apparentemente sana* (al dorso, alle braccia) *pretrattate con estratto testicolare*, in confronto a quelle praticate su zone omologhe senza previo trattamento.

* * *

Non è il caso di riferire la letteratura sull'influenza degli ormoni sulla reattività della cute, poichè gli AA. hanno studiato è vero il comportamento di forme allergiche o di dermatiti provocate (1) e simili in seguito alla somministrazione di sostanze endocrine, ma hanno meno di frequente indagato le modificazioni della reattività della cute in conseguenza delle intradermoreazioni con i suddetti prodotti, salvo che per l'estratto testicolare. Soltanto poche osservazioni ho potuto rintracciare, fra le altre quelle di Wolff e quella di Lucacer, il quale ultimo, pennellando la cute con soluzione alcoolica di fenilidrazina al 10 %, ha ottenuto una reazione più intensa e più precoce coll'aggiunta di tiroxina all'1 %; esaltazione della reazione che l'A. ha constatato anche per la tubercolina.

Circa le osservazioni sui rapporti fra reazioni allergiche ed estratto testicolare ho già riferito i principali rilievi segnalati; nel complesso risulta che le intradermoreazioni alla tubercolina appaiono inibite dall'estratto testicolare (Doerfles, Fiocco) e quindi tali risultati sono in accordo con gli esperimenti personali. Sembrerebbe così che si delineassero rapporti evidenti tra estratto testicolare e cutireazioni, fors'anche fra azione diffusoria e reattività della cute. In generale infatti gli AA. più recenti tendono ad attribuire la inibizione delle reazioni tubercoliniche alla azione impropriamente chiamata permeabilizzatrice, meglio sarebbe a dire diffusoria, dell'estratto testicolare. Come ho dimostrato nella precedente nota, è certo che l'estratto testicolare possiede la proprietà di far aumentare la diffusione nella cute umana di sostanze varie, a conferma delle brillanti ricerche di Duran Reynals, di Mc Clean, di Favilli; ma ho ripetutamente affermato come tale proprietà diffusoria appaia complessa nel suo meccanismo e certamente non ancora a sufficienza chiarita. Basterebbe pensare ai rapporti tra diffusione e permeabilità, rapporti ben lontani dall'essere definiti, per capire come la questione sia ancora oscura. D'altra parte le epicutanee eseguite su zone pretrattate con altri estratti, che mi hanno dimostrato essere ugualmente dotati di proprietà diffusorie (ad es. quello paratiroideo), hanno avuto un de-

---

(1) Ad es. MILBRADT, che ha esperimentato sui topi, somministrando sostanze ormoniche sottocute e provocando delle dermatiti con solfato di nichelio, riferisce di aver ottenuto dermatiti meno intense con surrenale, paratiroide, insulina; più accentuate con tiroide, timo, ovaio, ipofisi e testicolo

corso diverso da quelle effettuate su zone pretrattate con estratto testicolare; sempre assai più manifeste di queste, talvolta perfino più intense di quelle praticate su cute sana. *Ciò dimostra che non si possono azzardare affermazioni categoriche circa i rapporti tra diffusione e reattività cutanea,* anche perchè sono ignote le intime modificazioni che si svolgono nell'ambiente dermico in seguito alla introduzione dei diversi estratti, e perchè l'area di diffusione di sostanze inerti ottenute con gli estratti suddetti, non possono rivelare che un aspetto dei fenomeni che si vengono a verificare. Alle intradermoreazioni con estratti di organo seguono complesse, e per ora imprecisabili, modificazioni di cui la estensione dell'area rivelata dal tripanblau, o da altre sostanze inerti, rappresenta soltanto l'aspetto meglio visibile del fenomeno. Solo ulteriori ricerche potranno dimostrare fino a qual punto questo carattere può rivelare i rapporti con la reattività. È da aggiungere che l'introduzione del tripan assieme agli estratti di organo, non modifica sensibilmente l'azione che questi estratti sembrano esercitare sulla reattività della cute, come mi hanno dimostrato numerose serie di esperimenti (in parte riferiti al Congresso di Roma), che ho naturalmente condotti come controllo.

***

I risultati sembrano permettere la constatazione che l'introduzione nel derma di estratti di organo porta a modificazioni della reattività, però solo l'estratto testicolare offre un effetto ad impronta uniforme.

Il contributo personale, che è il primo, almeno a quanto è a mia conoscenza, circa le variazioni delle epicutanee in soggetti ipersensibilizzati, dimostra anzi la costanza del rapporto fra diminuzione della reattività cutanea ed azione dell'estratto testicolare. Per quanto non sia lecito asserire che tali modificazioni possano riportarsi soltanto alla azione diffusoria che possiede l'estratto in parola, sembra tuttavia che rapporti fra diffusibilità e reattività del tegumento debbano essere tenuti presenti e chiariti; e che quindi ci si possa servire delle cromodermoreazioni oggetto delle ricerche descritte nelle precedenti note, per lo studio di questo problema, probabilmente non infecondo di risultati.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato a mezzo di intradermoreazione al trypanblau le proprietà diffusorie di estratti di organi varii in soggetti a cute integra ed in dermopazienti. Ha eseguito, in individui con dermatosi da ipersensibilità, epicutanee con le sostanze reattogene in zone di cute integra pretrattata con estratto testicolare, constatando che le reazioni si mostrano molto meno intense, meno estese e meno persistenti di quelle praticate su zone di cute omologa non trattata.

BIBLIOGRAFIA.

CAPPELLI J. *Sul concetto di autonomia e regione nella fisiopatologia della cute.* Il dermosifilografo, 9, 1, 1934.

CASSUTO. *Modificazioni del fenomeno di Sanarelli-Sh. in rapporto alle condizioni di permeabilità dei tessuti.* Lo Sperimentale, 87, pag. 211, 1933.

Chorazak. *Funktions hestimmungsversuche endokriner Drüsen mil Hilfe kutaner Reaktionen.* Derm. Woch., 98, n. 13, 1934.

Ciaranfi. *L'importanza del fattore permeabilità nel meccanismo dell'immunità locale verso lo stafilococco.* Lo Sperimentale, 87, pag. 663, 1933.

De Gaetani. *Azione dell'E. T. sulla resistenza osmotica dei globuli rossi.* Boll. Soc. It. Biol. Sper., v. 7, 1932.

Duran-Reynals. *Exaltation de l'activité du virus vaccinal par les extraits de certains organes.* C. R. Soc. Biol., 99, pag. 6, 1928.

Id. *Exaltation de l'activité du staphyloc. par l'E. T..* C. R. Soc. Biol. 99, pag. 1908, 1928.

Falchi. *Ricerche sull'influenza degli estratti d'organi in determinate infezioni sperimentali della pelle,* volume in onore di U. Mantegazza, p. 63, Pavia, 1933.

Favilli. *The effect of testicle extract on red blood cells in vitro.* Journ. exp. méd., v. 54, p. 197, 1931.

Id. *Azione antagonistica degli E. T. o dei cosidetti antivirus.* Lo Sperimentale, 86, 303, 1932.

Id. *Azione antagonista dell'E. T. e di alcuni sali di calcio, ecc.* Lo Sperimentale, 87, 451, 1933.

Id. *Ricerche sul meccanismo di diffusione di alcuni estratti d'organo nei tessuti.* Lo Sperimentale, 89, 724, 1935.

Favilli. e Mc Clean. *The influence of tissue permeability on local immunity.* The J. of Path. and Bact., 45, 661, 1937.

Fiocco. *Permeabilizzazione cutanea e cutireaz. alla tubercolina.* G. I. D. 77, 741, 1936.

Gellhorn. *Lehrbuch der allgemeinen Physiologie.* Thieme, Lipsia, 1933

Gellhorn e Régnier. *La Perméabilité.* Masson, Parigi, 1936.

Hoffman. *The effect of T. E. on filterabl viruses.* Journ. exp. méd., 53, 43, 1931.

Hoffman e Duran-Reynals. *The influence of T. E. on the intradermal spread of insected and particles.* Journ. exp. Med., 53, 387, 1931.

Lucacer. *Thyroxin und perculane Sensibilisierung.* Klin. Wochen., 10, 314, 1931.

Manganotti. *Le dermatosi professionali.* Ed. Minerva Medica, Torino, 1937.

Id. *Ricerche sperimentali sulla reattività e sulle proprietà di diffusione della cute umana.* Note 1 e 2. Dermosifilografo, 1938.

Marabotti. *Manifestazioni della cutireaz. tubercolinica in rapporto alla permeabilità dei tessuti.* L'Ospedale C. Ciano. 9, 358, 1933.

Mc. Clean. *The influence on tissue permeability of a substance extracted from mammalian testes.* Biol. Reviews, 84, 345, 1933.

Hildbradt. *Einfluss ormon. auf Nikeldermatitis.* Derm. Zeits., 63, 239, 1932.

Volterra e De Giuli. *Ricerche sulle variazioni della permeabilità del derma.* Boll. Soc. It. Biol. Sp., 9, 843, 1934.

III.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA
Direttore incaricato: Prof. E. CIAMBELLOTTI.

Contributo sperimentale alla conoscenza delle lesioni da arsenobenzolo degli organi ematopoietici.

Dott. E. MONTANARO, assistente.

PRELIMINARI.

Gli incidenti sanguigni dovuti all'azione dell'arsenobenzolo sogliono essere distinti dalla massima parte degli AA. in quattro gruppi e precisamente: le emorragie; le porpore; le anemie; la agranulocitosi. I primi due gruppi, e particolarmente il primo, noi li possiamo considerare come ponti di passaggio tra gli accidenti vasali e i sanguigni; anzi vi è chi addirittura li classifica tra quelli.

Emorragie: Comprendono tutti i fenomeni emorragici che si possono avere in corso di trattamento arsenobenzolico; in generale non sono di grave entità: piccole emorragie di solito provocate, a sede per lo più mucosa; gengivali durante la pulizia dentaria; nasali lievi per violenta soffiata di naso; mestruazioni accentuate per quantità e durata, ecc. Altre volte la gravità di questi fenomeni è ben diversa: emoftoe in una tubercolosi patente o latente; metrorragie difficili a frenare; perdite ampie di sangue da emorroidi; ematemesi o melena rivelatori di un'ulcera gastrica o duodenale silenziosa o sconosciuta; ed anche la apoplessia sierosa ha il substrato anatomo-patologico in emorragie puntiformi. A volte, specialmente se si insiste col trattamento, l'andamento può essere grave, fino a letale.

Tali incidenti sono determinati da diminuzioni della coagulabilità del sangue per trombopenia e da vasodilatazione intensa, specie capillare, che può arrivare alla rottura: esse sono dunque sanguigne solo per metà, e se si debbono classificare tra gli accidenti sanguigni per la trombopenia vanno riallacciate agli incidenti vasali per la dilatazione, rottura dei vasi.

Porpore: Sono forme tipiche di solito assai benigne con sede specie agli arti inferiori, dovute più ad alterazioni capillari o dei piccoli vasi (segno del laccio positivo) che ad alterazione sanguigna, anche se alcuni AA. parlano di aumento del tempo di sanguinamento, di coagulazione, di retrazione del coagulo. In altri casi le forme si accompagnono a fenomeni generali di una certa gravità (nausee, vomiti, febbri, cefalee, emorragie), anemie più o meno intense, piastrinopenia e tendenza all'agranulocitosi: la lesione ematica assume dunque una parte preponderante e vediamo insorgere anche

sintomi clinici richiamanti l'agranulocitosi talchè alla gengivorragia si uniscono ulcerazioni del bordo gengivale che può farsi fungoso, ipertrofico, suppurante.

La porpora assume andamento particolarmente grave quando è di tipo emorragico. Si hanno allora ematomi gravi per piccoli traumatismi, emorragie anche intense e fino nelle cavità interne (pleura, pericardio, peritoneo, cavità articolari); lo stato generale si fa grave, compaiono non di rado ittero, febbre e alterazioni sanguigne sempre più spiccate. Anche in questi casi sulle lesioni vasali predominano sempre più le sanguigne vere e proprie.

Anemie: Si sogliono distinguere nei due soliti tipi: plastiche e aplastiche. La sintomatologia clinica è la solita ed è su per giù la stessa nelle due forme che sono invece nettamente differenziate dall'esame del sangue.

Nell'anemia plastica: sangue pallido, poco vischioso; globuli rossi diminuiti alla metà, al quarto (Aubertin), fino anche al di sotto del quinto; anisopoichilocitosi, megalocitosi, policromatofilia; globuli rossi con nuclei, con corpi di Jolly, di Cabot; emoglobina scesa al 50-30 %; valore globulare superiore, talvolta molto, all'unità; nella serie bianca alcuni hanno trovato polinucleosi, altri linfocitosi relativa, forme giovanili; spesso piastrinopenia; bilirubinemia, ipercolesterinemia e ipoglicemia specie nei casi più gravi.

Nell'anemia aplastica: eritrociti ed emoglobina sono come nella forma precedente diminuiti con valore globulare spesso superiore all'unità; ma caratteristica è l'assenza di aniso e poichilocitosi e soprattutto di policromatofilia e di emazie nucleate o con residui di nuclei. Costanti la leucopenia che può essere gravissima (fino a 800 e 600 leucociti per mmc.) e che specialmente colpisce in maniera assoluta e percentuale i polimorfonucleati neutrofili che dal 70 % sono ridotti al 30-20 %; la piastrinopenia con conseguente aumento del tempo di stillicidio e di coagulazione; la irretrattilità del coagulo. Questa seconda forma di anemia, tanto più grave della prima per la mancata risposta da parte del sistema emopoietico, è irreversibile (al contrario della prima) anche sospendendo la cura.

Agranulocitosi e ipogranulocitosi: L'agranulocitosi può essere pura, anemica od emorragica, ma sempre ripete il quadro classico di Schultz.

Vicino, ma in relazioni non chiare, sono le forme ipogranulocitosiche che si differenziano per non avere sintomatologia così clamorosa, anzi per essere quasi mute dal punto di vista strettamente clinico. Esse si associano molto spesso, ma non obbligatoriamente, ad anemia. I pazienti appaiono pallidi, stanchi, con senso di malessere più o meno grave, a volte con dolori in sede ossea. Non di rado febbre modica e disturbi intestinali vari. L'esame ematologico dimostra anemia di grado vario, per lo più a tipo plastico, leucopenia più o meno spiccata per neutropenia con linfocitosi e monocitosi relative e a volte modica eosinofilia.

L'importanza di queste sindromi ipogranulocitosiche è data dal fatto che molti AA. le ritengono una fase di passaggio alla forma di Schultz specie tenendo conto che questa può avere inizio non brusco

Accanto alle rare lesioni vascolari, sanguigne ed emopoietiche esistono numerose forme miti, con minima o nulla sintomatologia soggettiva, scarsi sintomi obbiettivi, facilmente regressibili con l'interruzione della cura e a volte anche nonostante il suo proseguimento, che di solito passano inosservate o trascurate. Importanti sia perchè ci informano che la cura antiluetica ha, sia pure di poco, superato il limite di tolleranza, sia perchè viene ritenuto rappresentino una fase di passaggio o un allarme per le forme più gravi irreversibili, quasi sempre letali, talchè viene raccomandato di seguire accuratamente dal lato clinico ed ematologico tutti i sifilitici sottoposti alla cura.

Un grande clinico, il Weil, ha stabilito stretto parallelismo tra le emopatie auriche e le arsenicali; sono state riprese le antiche e nuove ricerche sperimentali e cliniche sull'azione lesiva del benzolo sugli organi ematopoietici; un recente lavoro (Jausion, Fautrel, Chamsaur, luglio 1934), ha

creduto dimostrare tassativamente in conigli e cavie (Nulle injéction ne laisse la moelle osseuse indifférente; la rate souffre de façon très atténué; la moelle osseuse est donc le véritable baromètre de la résistance aux médicaments) che l'arsenico determini *elettivamente* e *costantemente* una lesione del midollo osseo (anche a dosi subtossiche e in alcuni casi paragonabili alle terapeutiche nell'uomo) suscettibile di raggiungere (come ultima espressione) la totale aplasia, la panmieloftisi del Frank.

Questo nuovo aspetto dell'intossicazione arsenobenzolica meritava alcune indagini cliniche e sperimentali delle quali sono riportati i risultati.

Ricerche sperimentali. — Le ricerche più recenti sono quelle di Jausion. Fautrel e Champsaur che hanno sperimentato il Novarsénobenzol su tre conigli (di cui uno morto per pregressa forma morbosa) il Myovarsil su tre cavie, il Sulfarsénol su quattro cavie, l'Acetylarsan su tre cavie e quattro conigli, ricercando le lesioni del midollo osseo e della milza.

Non vogliamo fare una critica, ma non possiamo fare a meno, data anche la discordanza dei nostri risultati, di esporre alcune osservazioni.

Anzitutto colpisce il numero di animali trattati, troppo piccolo per argomento di così alta importanza e per permettere conclusioni assolute. È poi da osservare che nei vari gruppi e nello stesso gruppo le dosi sono state differenti: così nel gruppo IV (Acetylarsan) una cavia è stata trattata con dose letale (ctgr. 17 per Kg. peso) e due con dose tossica (ctgr. 8 per Kg. peso), un coniglio con ctgr. 5 e tre con ctgr. 1,25; ugualmente diverso nello stesso gruppo il numero di iniezioni. Cosicchè si può dire che ogni esperimento si riduce ad un solo animale e tutto a un solo esame di midollo osseo e di milza. È per questo e per i discordanti reperti ottenuti nei singoli animali, che non possiamo nemmeno fare una critica negativa in quanto, perfino per questa, ci mancano dati sufficienti.

Ci limiteremo quindi a ritenere che le conclusioni tassative di Jausion e collaboratori, affermanti la tossicità elettiva e diretta degli arsenicali tri e pentavalenti sul sistema ematopoietico, urtano contro l'esperienza clinica; non ci sembrano appoggiate da sufficiente numero di animali trattati; riferiscono lesioni spesso e notevolmente diverse dall'uno all'altro animale, degenerative e reattive svolgentisi con una rapidità addirittura incomprensibile (vedi cirrosi splenica del coniglio n. 8) e dopo dosi simili alle terapeutiche nell'uomo (vedi coniglio n. 5: spappolamento midollare dopo due iniezioni di ctgr. 1,5 di arsenobenzolo per Kg. peso; vedi coniglio n. 8: morte dopo due iniezioni di ctgr. 1,2 di Acetylarsan per Kg. peso); non possono, secondo noi, essere considerate senza la più ampia riserva.

D'altra parte il problema, considerato nel suo nuovo aspetto conferitogli dalle più recenti concezioni, meritava nuovo studio, e nella Clinica di Modena sono state riprese su maggior scala le ricerche sperimentali accanto a un sistematico studio ematologico e clinico dei luetici in trattamento. In campo clinico il mio Direttore ha già illustrato altrove alcuni casi d'ipogranulocitosi con tipico reperto ematologico. In campo sperimentale sono stati trattati con il solo arsenobenzolo quindici conigli, divisi in due gruppi, e trenta cavie.

RICERCHE SPERIMENTALI.

Gli animali erano tutti assuefatti alla vita dello stabulario, in ottime condizioni, dell'età media di sei mesi, del peso medio di Kg. 2 per i conigli

e di gr. 300 per le cavie, normali dal punto di vista ematologico come dimostrò l'esame del sangue che *in ognuno di essi venne eseguito prima di iniziare il trattamento.*

Dopo ogni iniezione l'esame del sangue venne ripetuto; alla fine del ciclo delle iniezioni gli animali vennero sacrificati e sottoposti ad esame autoptico macroscopico completo; furono prelevati per l'esame microscopico campioni di fegato, milza, rene, capsula surrenale, midollo delle ossa, del quale, oltre i preparati istologici, vennero anche eseguiti strisci colorati col metodo May-Grumwald-Giemsa. I campioni dei visceri vennero fissati in formolo al 10 %, inclusi e colorati secondo le tecniche usuali.

A) Ricerche sul primo gruppo di conigli.

a) *Modalità e fini.* — Questo primo gruppo di sei fu trattato con iniezioni nella vena marginale dell'orecchio di gr. 0,10 di arsenobenzolo per Kg. peso a cinque giorni di distanza l'una iniezione dall'altra. Prima di iniziare il trattamento e poi al momento di ripetere ognuna delle iniezioni successive, venne eseguito su tutti i conigli l'esame ematologico (dosaggio, emoglobina, conta eritrociti, valore globulare, conta leucociti e formula leucocitaria) e sacrificato un coniglio praticando l'esame autoptico completo, strisci del midollo e prelevamento di porzioni dei più importanti visceri.

Il fine di questo primo gruppo di ricerche era di riuscire a sorprendere l'inizio di eventuali lesioni sanguigne, emopoietiche e degli organi interni, e di constatare la loro evoluzione; di osservare se in tutti gli animali, in ugual tempo e con eguale intensità si manifestassero lesioni o se esistessero variazioni; quali rapporti corressero fra le lesioni emopoietiche, le sanguigne e le viscerali.

Per i particolari sulle lesioni a carico del sangue rimando alla pubblicazione del dott. Lancellotti. Dirò soltanto che esse comparvero solo alla quarta, quinta iniezione e si mantennero minime, incostanti, per una presumibile diversa sensibilità dei soggetti, e non progressive; consistettero in una diminuzione di emoglobina, anemia, comparsa in circolo di forme immature della serie rossa, variazioni del valore globulare, granulocitopenia relativa con monocitosi e linfocitosi relative ed assolute.

b) *Coniglio controllo.* Come gli altri appartenente allo stabulario della Clinica e mantenuto ad ugual regime dietetico. Gli esami ematologici e necroscopici dettero risultati normali.

c) *Coniglio* n. 1: 16-7-'36, Kg. 2,160. Es. ematologico normale. Iniez. gr. 0,21. 21-7-'36, condizioni ottime, Kg. 2,40. Es. ematol. normale. Sacrificio.

Esame autoptico macroscopico: *Cuore*: forma e dimensioni normali. Modica accentuazione del disegno vascolare epicardico. Colore, consistenza e struttura del miocardio normali. *Polmoni*: dimensioni e forma normali. Trama vascolare accentuata. Consistenza ineguale per fatti enfisematosi a focolaio evidenti al taglio anche per zone di colore più pallido. *Fegato*: normale per volume, forma e consistenza. Non coccidiosi, disegno epatico ben mercato, cistifellea ripiena. *Milza*: forma, volume, consistenza al taglio, capsula, polpa: normali. *Rene*: forma, volume, consistenza: normali. Capsula, bene svolgibile. Parenchima iperemico. *Stomaco*: iperemia notevole. *Intestino tenue*: iperemia. *Intestino crasso*: normale. *Surrenale*: notevole iperemia. *Cervello*: modica congestione vasale. *Midollo delle ossa*: colore e consistenza normali.

Esame istologico: *Fegato*: dilatazione e congestione dei vasi sanguigni. Lievi fenomeni regressivi del parenchima dati da zone parcellari con cellule in rigonfiamento torbido e picnosi nucleare. *Rene*: congestione dei vasi renali; negli epiteli dei tubuli elementi rigonfi in preda a degenerazione torbida. *Milza*: follicoli bene evidenti, ricchi di elementi in diverso stadio di maturità, linfociti, prolinfociti, linfoblasti. I cordoni della polpa sono abbondantemente infiltrati di cellule mononucleate, alcune riportabili ai linfociti, altre agli splenociti. Le cellule di rivestimento dei seni sono rigonfie e alcune libere entro il lume. Spiccata emolisi locale contraddistinta da abbondanti cellule pigmentifere e globulifere e blocchi e granuli di pigmento ferrico giallo-bruniccio. *Surrenale*: ben conservati i confini fra corticale e midollare e la disposizione a strati della corticale. Fra le cellule della corticale, in complesso normali, alcune hanno vacuoli endoprotoplasmatici. I vasi della midollare appaiono congesti con rare emorragie un po' più che capillari. *Midollo osseo*: non alterazioni della serie rossa, mieloide, linfatica, nè dei megacariociti; iperemia spiccata.

d) *Coniglio* n. 2: 16-7-'36, Kg. 2,120. Es. ematol. normale. Iniez. gr. 0,21.

21-7-'36, Kg. 2,110. Es. ematol. normale. Seconda iniez. gr. 0,21. Nessuna sofferenza immediata o successiva.

26-7-'36, condizioni ottime, Kg. 2,150. Es. ematol. normale. Sacrificio.

Esame autoptico macroscopico: *Cuore*: forma, dimensioni, colore, consistenza: normali. Evidente iperemia dei vasi propri. All'apertura del cuore nessuna alterazione. *Polmoni*: forma, dimensioni: normali; aspetto a chiazze per zone di maggiore iperemia e stasi venosa opposte a zone con sanguificazione normale o anche un po' scarsa; consistenza varia: in alcuni punti è normale, in altri è aumentata per edema, in altri diminuita per enfisema. *Fegato*: forma e volume normali; colore più cupo; al taglio consistenza un po' diminuita e il sangue geme più che normalmente. Non coccidiosi; cistifellea ripiena. *Milza*: forma normale, volume un tantino aumentato. Consistenza un po' diminuita; polpa più abbondante; follicoli bene evidenti; capsula normale. *Rene*: normale per forma, volume, colore, consistenza. Capsula facilmente svolgibile. Iperemia evidente. *Stomaco*: normale. *Intestino tenue*: idem. *Intestino crasso*: idem. *Surrenale*: congestione vasale. *Cervello*: congestione evidente. *Midollo delle ossa*: iperemia evidente.

Esame istologico: *Fegato*: in confronto del coniglio n. 1, in questo sono più accentuati e diffusi i fenomeni regressivi per la massima parte dati da degenerazione torbida, ma qua e là anche da finissima vacuolizzazione di elementi cellulari; le cellule di Kupfer, più evidenti della norma, non presentano fagocitosi in atto; capillari stipati di emazie; rare piccole emorragie. *Rene*: degenerazione torbida degli epiteli di rivestimento dei tubuli; in alcuni glomeruli ricchezza abnorme di nuclei, irregolari per grossezza e forma (glomerulite endocapillare); negli interstizi, fra alcuni tubuli della midollare, piccole effusioni ematiche recenti con globuli rossi ancora ben conservati. *Surrenale*: fenomeni congestizi intensi; nella corticale, tra le filiere di cellule, fanno risalto dei capillari sanguigni dilatati e ripieni di emazie; piccoli spandimenti emorragici più abbondanti ed estesi nella midollare ove appare a volte scompaginamento delle cellule. *Milza*: reperto identico a quello del primo esemplare. *Midollo osseo*: come nel primo coniglio, salvo un molto lieve aumento numerico degli elementi a granulazioni eosinofile (polimorfonucleati e mielociti).

e) *Coniglio* n. 3: 16-7-'36, Kg. 2,120. Es. ematol. normale. Prima iniez. gr. 0,21.

16-7-'36, Kg. 2,220. Es. ematol. normale. Seconda iniez. gr. 0,22

26-7-'36, Kg. 2,170. Es. ematol. normale. Terza iniez. gr. 0,21. Nessuna sofferenza immediata o tardiva.

31-7-'36, Kg. 2,150. Es. ematol. normale. Condizioni ottime. Sacrificio.

Esame autoptico macroscopico: *Cuore*: nessuna alterazione. *Polmoni*: i soliti fatti di intensa iperemia passiva con edema e qualche emorragia puntiforme specie alle basi o ai lobi inferiori; nelle porzioni superiori evidente enfisema. *Fegato*: normale per forma, volume, e consistenza; disegno modicamente accentuato; iperemia. Non coccidiosi; cistifellea ripiena. *Milza*: forma, colore normali; volume leggermente aumentato; capsula normale; consistenza molliccia; polpa abbondante; follicoli bene evidenti. *Rene*: forma, volume, consistenza: normali. Capsula facilmente svolgibile. Superficie di taglio

leggermente pallida e gialliccia con stasi evidenti; netti i limiti tra corticale e midollare; iperemia specialmente a carico della corticale. *Stomaco*: vasi un po' accentuati. *Intestino tenue*: niente di anormale. *Intestino crasso*: idem. *Surrenale*: congestione evidente senza altre alterazioni. *Cervello*: ripienezza particolare dei vasi sanguigni senza emorragie macroscopiche. *Midollo delle ossa*: intensamente iperemico; consistenza normale.

Esame istologico: *Fegato*: al contrario di quanto si poteva attendere, i fenomeni regressivi sono modesti. Fa risalto invece la presenza di cellule mononucleate piccole, rotondeggianti, con grosso nucleo e scarso protoplasma basofilo (cellule linfocitoidi) in prossimità di piccoli dotti biliari e di vasellini arteriosi e venosi. Ipertrofia delle cellule di Kupfer. *Rene*: a carico dei tubuli molto evidenti fenomeni degenerativi che vanno in certi punti fino alla necrosi, talchè è capitato di notare un blocchetto di sostanza senza più struttura cellulare, con qua e là nuclei, alcuni dei quali in evidente stato regressivo (picnosi, cariolisi, carioressi); le cellule in rigonfiamento torbido sono più numerose che negli esemplari precedenti; alterazioni anche dei glomeruli, molti dei quali appaiono congesti e con anse capillari molto ricche di cellule rotonde o fusate e non di rado semilunari. *Surrenale*: nella corticale capillari congesti, spandimenti emorragici, rarefazioni cellulari; fenomeni regressivi specialmente del tipo degenerazione torbida a carico di cellule o gruppi di cellule nella midollare. *Milza*: follicoli iperplasici con centri germinativi ricchi di cellule e alcuni con impalcatura di sostegno lievemente iperplastica; iperplasia ed ipertrofia delle cellule di rivestimento dei seni, molte delle quali infarcite di pigmento giallo-bruniccio a minuti granuli (pigmento ematico); abbondanti cellule pigmentifere e globulifere nei cordoni della polpa; non alterazioni qualitative e quantitative dei megacariociti. *Midollo osseo*: intensa iperemia; modico aumento degli eosinofili e dei normoblasti.

f) *Coniglio* n. 4: 16-7-'36, Kg. 2.370. Es. ematol. normale. Prima iniez. gr. 0,24.
21-7-'36, Kg. 2,400. Es. ematol. normale. Seconda iniez. gr. 0,24.
26-7-'36, Kg. 2,320. Es. ematologico normale. Terza iniez. gr. 0,23.
31-7-'36, Kg. 2,370. Es. ematol. normale. Quarta iniez. gr. 0,24. Nessuna sofferenza immediata o tardiva.
5-8-'36, Kg. 2,380. Condizioni buone. Es. ematol.: modica leucopenia con granulocitopenia e linfocitosi e monocitosi relativa, anemia ipocromica, globuli rossi policromatofili, con resti nucleari quali corpi di Jolly e Cabot. Sacrificio.

Esame autoptico macroscopico: *Cuore*: leggermente più grande della norma. Normale all'esame esterno e al taglio. *Polmoni*: grandézza e forma normali. Iperemia passiva basilare con fatti emorragici più spiccati che nel coniglio n. 3. Zone enfisematose nelle porzioni alte. *Fegato*: normale per forma e volume; colore esterno più cupo che di norma; consistenza diminuita; superficie di taglio con abbondante gemizio sanguigno e colore tendente al giallastro. Non coccidiosi; cistifellea ripiena. *Milza*: di volume un po' aumentato; al taglio abbondante polpa e follicoli bene evidenti. *Rene*: solo iperemia. *Stomaco*: iperemia abbastanza evidente. *Intestino tenue*: idem. *Intestino crasso*: normale. *Surrenale*: aumento della midollare e diminuzione della corticale; evidente iperemia. *Cervello*: nessuna alterazione. *Midollo osseo*: intensamente rosso; di consistenza notevolmente diminuita, così che facilmente si lascia spappolare

Esame istologico: *Fegato*: fenomeni regressivi di estrema gravità; la maggior parte delle cellule presenta contorni indecisi, protoplasma ora vacuolizzato, ora rarefatto, ora di aspetto omogeneo e vitreo; nuclei sfumati in carioressi o in cariolisi. *Rene*: profonda degenerazione e necrosi dei rivestimenti dei tubuli della corticale e della midollare, con gruppi di cellule fuse tra loro in blocchi di sostanza omogenea, amorfa, priva di nuclei o provvista di scarsi nuclei picnotici; evidenti fenomeni di glomerulite endocapillare. *Surrenale*: nella corticale, congestione capillare e modesti fatti regressivi; imponenti fenomeni degenerativi della midollare che arriva a perdere ogni dignità di tessuto. *Milza*: scomparsa dei confini tra polpa e follicoli per spiccata iperplasia degli apparati follicolari; dal contorno dei follicoli irradiano nei cordoni della polpa, sparse o a gruppetti, cellule linfoidi (linfoblasti-linfociti) in diverso stadio di maturità; seni venosi dilatati con forte ipertrofia ed iperplasia delle cellule di rivestimento; intensa emolisi con numerose cellule pigmentifere e globulifere. *Midollo osseo*: aspetto di midollo eritroblastico e linfatico: preponderanza dei normoblasti e dei proeritroblasti; nu-

mero cospicuo di grossi elementi della serie linfatica; megacariociti pressochè normali; diminuzione degli elementi midollari granulosi.

g) *Coniglio* n. 5: 16-7-'36, Kg. 2,350. Es. ematol. normale. Prima iniez. gr. 0,24.
21-7-'36, Kg. 2,470. Es. ematol. normale. Seconda iniez. gr. 0,25.
26-7-'36, Kg. 2,520. Es. ematol. normale. Terza iniez. gr. 0,25.
31-7-'36, Kg. 2,440. Es. ematol. normale. Quarta iniez. gr 0,24.
5-8-'36, Kg. 2,400. Quinta iniez. gr. 0,24.
10-8-'36, Kg. 2,300. Nessuna sofferenza immediata o tardiva, ma graduale, seppure modica, diminuzione di peso dalla terza iniezione in avanti. Gli esami ematologici in serie dimostrarono. specie a seguito dell'ultima iniezione, una leggera sofferenza sanguigna, minore che nel coniglio n. 4. Sacrificio.

ESAME AUTOPTICO MACROSCOPICO: *Cuore*: forma, dimensioni, colore esterno normali. Al taglio: miocardio pallido e opaco. *Polmone*: iperemia passiva con piccole emorragie alle basi; nelle parti alte tendenza all'enfisema. *Fegato*: normale per dimensione, forma, colore esterno, consistenza, colore della sezione di taglio; disegno epatico un po' marcato. Non coccidiosi; cistifellea ripiena. *Milza*: dimensioni un tantino diminuite; iperplasia spiccata dei follicoli; polpa su per giù normale. *Rene*: forma, dimensioni, aspetto esterno: normali. Al taglio intensa iperemia della corticale e modico pallore del parenchima; distinzione fra corticale e midollare evidente. *Stomaco*: nessuna alterazione. *Intestino tenue*: idem. *Intestino crasso*: idem. *Surrenale*: idem. *Cervello*: iperemia minore che nell'animale precedente; non emorragie. *Midollo osseo*: è rosso, iperfunzionante, facilmente spappolabile; ma l'intensità del colore è minore e la consistenza maggiore che nel coniglio n. 4.

ESAME ISTOLOGICO: *Fegato*: fenomeni regressivi cellulari rilevanti, dal rigonfiamento torbido alla degenerazione grassa, talora alla necrosi parcellare; proliferazione di connettivo in posizione pressochè periacinosa, di recente formazione perchè costituito di sottili fibre collagene molto ricche di cellule ora fusate con nucleo vescicolare (fibroblasti) ora rotondeggianti con grosso nucleo e scarso protoplasma basofilo (cellule linfocitoidi). *Rene*: alterazioni simili a quelle degli esemplari precedenti, ma con più estesi fenomeni necrotici specie nella corticale. *Surrenale*: corticale e midollare profondamente alterate; la maggior parte delle cellule presenta protoplasma rarefatto, nucleo picnotico; nella midollare: impoverimento cellulare con notevole assottigliamento in confronto della corticale. *Milza*: notevole iperplasia delle cellule dei follicoli e abbondante infiltrazione leucocitaria nei cordoni della polpa come nel coniglio n. 4. *Midollo osseo*: preponderanza dei normoblasti sugli altri elementi e, relativamente, anche degli elementi linfatici; degli elementi granulosi sono certamente più numerosi quelli a granulazioni eosinofile.

h) *Riassunto*. — Gli animali non dimostrarono segni grossolani di sofferenza; solo il coniglio n. 5 presentò modica ma progressiva perdita di peso dalla terza iniezione in avanti.

Gli esami ematologici mostrarono solo modici fatti di tossicosi senza quadro ipo- o agranulocitosico; come meglio dimostrò l'esame degli organi interni, la sofferenza midollare non apparve mai elettiva chè, anzi, fu minore di quella di altri organi, in quanto comparve solo allorquando fegato, rene, surrene erano già e notevolmente alterati: potrebbe quindi essere dedotto (pur senza volere per ora enunciare regole generali e ben guardandoci dal trasportare in campo umano dei dati sperimentali su conigli trattati per di più con dosi lontane da quelle usate in terapia umana) che in questo gruppo le turbe ematiche, anche minime, sono state sicura spia di ben più notevoli lesioni di più importanti visceri.

Il *tubo gastrointestinale* ha mostrato modica e incostante iperemia; la sua funzione, giudicata attraverso la voracità e l'alvo, non è apparsa turbata.

Minime le alterazioni del *cuore* e del *cervello*, consistenti sostanzialmente in disordini circolatori (iperemia).

I *polmoni* hanno mostrato sofferenza di grado vario (edema, iperemia, enfisema, fenomeni emorragici basilari) dipendente da alterazioni di circolo.

Fegato: lesioni progressive in estensione e in gravità a seconda del numero delle iniezioni, dalla iperemia a modiche emorragie; dal rigonfiamento torbido parcellare alla degenerazione grassa, alla necrosi parcellare; dalle più lievi anomalie nucleari alla carioressi e cariolisi; dalla infiltrazione linfocitoide perivasale e peribiliare alla proliferazione connettivale periacinosa. Le lesioni risentirono anche di fattori individuali di maggiore o minore resistenza (si veda il coniglio n. 3) e non tanto dell'individuo quanto del fegato in sè stesso, dato che nello stesso animale altri visceri presentavano fatti morbosi di gravità anche maggiore.

Rene: fatti congestizii sempre più accentuati (e visibili anche dopo la prima inezione) fino a emorragie. Rapida sofferenza dei tubuli prima con fatti scarsi e isolati di rigonfiamento torbido e poi, ben presto, di necrosi prima parcellare e poi diffusa. Pure precocemente compare glomerulite endocapillare.

Milza: tende ad aumentare modicamente di volume e a diminuire di consistenza; si fanno sempre più evidenti la iperplasia follicolare, l'infiltrazione a tipo linfocitario dei cordoni della polpa, la reazione (del resto non mai molto intensa) della impalcatura; fatti di emolisi dimostrati da abbondanti cellule pigmentifere e globulifere.

Capsule surrenali: molto presto si notano intensi fatti congestizi che giungono fino a piccole emorragie provocanti (specie nella midollare) scompaginamenti delle cellule nobili; fatti degenerativi anch'essi più intensi e vasti nella midollare, che rapidamente perde dignità di tessuto e s'impoverisce di cellule, ma che poi investono anche la corticale.

Midollo osseo: i fatti di iperemia sono precoci e lentamente aumentano. Si notano: aumento delle cellule con granulazioni eosinofile e dei normoblasti; solo tardivamente aspetto eritroblastico (preponderanza dei normoblasti e abbondanti proeritroblasti) e linfatico con diminuzione degli elementi granulosi neutrofili. La consistenza diminuisce solo tardivamente.

Questo primo gruppo di esperienze non ci aveva quindi recato nessuna delucidazione intorno alle sindromi ematologiche, e anzi ci aveva mostrato una notevole resistenza del midollo osseo. Ciò era in netto contrasto coi risultati sperimentali che abbiamo riferito; ma d'altra parte era in accordo con i fatti clinici, e precisamente con la grande rarità delle forme ematologiche gravi insorgenti sotto terapia arsenobenzolica, colla benignità delle numerose ma lievi turbe sanguigne, con la deduzione empirica che solo ammettendo una particolare labilità in tessuti emopoietici, si possono spiegare le loro gravi alterazioni. Era quindi opportuno aumentare il numero degli animali da esperimento per confermare questi primi risultati, ma specialmente per vedere se sotto un più prolungato carico tossico si potessero meglio porre in evidenza le lesioni dei vari organi.

B) Ricerche sul secondo gruppo di conigli.

a) *Modalità e fini.* — Questo secondo gruppo consta di un coniglio controllo e di otto trattati con dieci iniezioni endovenose di arsenobenzolo nella dose di gr. 0,10 per Kg. di peso ogni cinque giorni.

Prima di iniziare il trattamento e dopo ogni iniezione oltre la quinta venne eseguito l'esame ematologico (dosaggio emoglobina, conta eritrociti,

valore globulare, conta leucociti, formula leucocitaria). I valori furono confrontati con quelli del coniglio controllo.

Dalla sesta iniezione in avanti fu ucciso un coniglio mediante asfissia eterea, praticato l'esame autoptico completo e prelevate porzioni di: fegato, rene, milza, capsule surrenali, midollo delle ossa per strisci e sezioni. I metodi di fissaggio e di colorazione furono quelli del primo gruppo.

Degli otto conigli trattati, due dovettero essere sostituiti perchè morti improvvisamente in seguito alla prima iniezione: uno per choc, l'altro per emorragia durante la notte seguente alla iniezione. Un altro morì spontaneamente dopo un certo periodo di trattamento per un ascesso alla regione addominale. Sostituiti questi esemplari non si verificò più alcun incidente e tutti sopportarono bene le iniezioni senza sensibili cambiamenti di peso, nè alcun altro fenomeno degno di nota.

b) *Sangue*: Le alterazioni sanguigne, simili a quelle del primo gruppo, se anche furono un po' accentuate e prolungate, rimasero pur tuttavia modeste e prontamente riparabili. Eccone il riassunto: *a*) l'emoglobina tende a diminuire lievemente; *b*) il numero delle emazie presenta brusche diminuzioni, anche intense, susseguite da rapide riprese pur seguitando uguale l'apporto di arsenobenzolo; in una prima fase si può notare un modico aumento; *c*) i leucociti tendono a diminuire pur senza scendere a valori bassi; *d*) il valore globulare ha in genere tendenza ad aumentare quando il numero delle emazie discende; *e*) i granulociti neutrofili presentano sempre netta diminuzione relativa e assoluta, ma non molto grave e sempre prontamente riparabile; *f*) i granulociti eosinofili tendono a modico aumento; *g*) i granulociti basofili rimangono praticamente invariati; *h*) i linfociti e monucleati hanno netto aumento relativo e anche, sebbene di gran lunga minore, assoluto. Tale aumento non è progressivo, nè tanto meno continuo, chè, anzi, è spesso interrotto da chiare discese verso la norma; *i*) nella serie rossa compare netta reazione eritropoietica, più o meno intensa secondo gli animali. ma non tumultuosa e grave, essendo ben poco immature le forme che entrano in circolo. Anche tali fatti reattivi sono episodici, facilmente riescono a riparare alle perdite, compaiono dopo la riduzione del numero degli eritrociti circolanti, e l'esame istologico del midollo e della milza ci dice che, se anche sono preceduti da una fase transitoria di assideramento midollare, è preponderante la distruzione tossica di emazie circolanti. In nessun caso si è notata una sindrome a tipo di anemia perniciosa.

c) *Esame autoptico macroscopico*. — All'autopsia, eccetto un esemplare con segni di coccidiosi epatica, tutti presentarono un unico quadro anatomo patologico, per la verità anche assai poco caratteristico. Per questa ragione non riporterò dettagliatamente i protocolli sperimentali come per il primo gruppo e mi limiterò ad una breve descrizione complessiva.

Cuore: appare sempre normale per forma, grandezza, colore esterno. Alla superficie di taglio si osservò talvolta modica tendenza al lessato o al bruniccio. L'esame delle cavità cardiache, delle valvole, delle prime porzioni dei vasi sanguigni non permise mai di rilevare la minima alterazione. La consistenza fu sempre normale.

Polmoni: ora rimasero normali, ora presentarono colore pallido, a volte qua e là segnato da piccolissime emorragie specie alle basi, che assumevano

allora in toto una tinta rosso cupo per stasi passiva. Al taglio: o le note di un enfisema, specialmente vicario, delle zone superiori; oppure edema ed enfisema.

Fegato: eccettuato l'esemplare con coccidiosi, negli altri il fegato si mantiene sempre normale per grandezza e forma. Il colore si presentò sempre più scuro; il disegno epatico spiccatissimamente accentuato. Al taglio la consistenza apparve in generale aumentata, a volte sensibilmente e con vasellini beanti. Il colore della superficie di taglio era quello di fegato in stasi passiva e in degenerazione torbido-grassa: fegato cioè a noce moscata. Normale la funzione secretoria biliare come dimostrava il normale stato di riempimento della cistifellea.

Rene: non alterazioni di grandezza, forma, colore; la capsula sempre facilmente svolgibile in tutti gli esemplari; superficie di taglio pallida per degenerazione torbida; incerto, nella maggior parte dei casi, il limite tra corticale e midollare; vasi sanguigni spesso dilatati e ripieni di sangue.

Milza: dimensioni normali o di poco diminuite; colore e forma normali. Al taglio consistenza aumentata e notevole evidenza dei follicoli. Capsula a volte un po' raggrinzata, segno di precedente maggiore dimensione dell'organo.

Stomaco: a volte un po' dilatato; colore esterno normale, ma con vasi congesti, disegnantisi grossi e cupi sulla parete gastrica. Al taglio: spessore, consistenza e colore normali; mucosa normale con vasi ectasici, senza mai emorragie in atto o pregresse; contenuto gastrico normale.

Intestino tenue: come per lo stomaco.

Intestino crasso: iperemia modesta.

Surrenale: normali all'esame esterno per colore, forma e volume. Normali al taglio.

Midollo osseo: sempre iperemico, di colore rosso piuttosto carico, di consistenza molliccia (midollo iperfunzionante per eritropoiesi spiccata).

d) *Esame istologico*. — Anche per questo riassumiamo i reperti in unica descrizione, giacchè non vennero messe in evidenza differenze sostanziali nè fra i vari conigli costituenti questo secondo gruppo, nè tra il primo e il secondo gruppo.

Fegato: fenomeni degenerativi delle cellule epatiche simili ma minori che nel primo gruppo mancando la necrosi lobulare e limitandosi i fenomeni degenerativi (specie degenerazione torbida) a scarsi gruppi di cellule. Invece si nota la presenza di singoli acini, o gruppi di acini, contornati da travate di tessuto connettivo di cui le fibre collagene via via si ingrossano, mentre sempre più esili e scarsi appaiono i fibroblasti: si andrebbe cioè verso la sclerosi di quel connettivo che avevamo visto neoformarsi nel primo gruppo e verso la cirrosi del fegato, per quanto questo termine non sia appropriato, stante il perfetto mantenersi della normale disposizione delle cellule epatiche. In due esemplari abbiamo notato cospicua infiltrazione parvicellulare perivasale.

Milza: spiccata iperplasia follicolare con infiltrazione di cellule linfocitoidi nei cordoni della polpa, seni venosi dilatati con iperplasia ed ipertrofia delle cellule di rivestimento, molte delle quali appaiono libere nel lume; qua e là cellule pigmentifere sparse o in piccoli accumuli, oppure blocchi di pigmento bruniccio amorfo come esito di emolisi assai pronunciata.

Rene: fenomeni degenerativi evidenti delle cellule dei tubuli (ai fatti regressivi protoplasmatici fanno riscontro i nucleari: cariolisi, carioressi, picnosi), dalla degenerazione torbida alla grassa e in certi punti alla necrosi con formazione di blocchi abbastanza estesi di sostanza amorfa costellata di resti nucleari. Ben evidenti fatti di glomerulite endocapillare.

Surrenale: fenomeni congestizi nella corticale e specie nella midollare, con segni di sofferenza cellulare (vacuolizzazione protoplasmatica e picnosi nucleare).

Midollo osseo: costante ed evidente congestione e, in pieno accordo cogli esami ematologici, aspetto di midollo eritroblastico in cui erano in maggioranza i normoblasti e i loro diretti progenitori, gli eritroblasti policromatofili e basofili ed i megaloblasti; aumento dei linfociti e monociti, riduzione della serie granulocitica neutrofila, notevole eosinofilia relativa e un certo aumento percentuale dei basofili che bensì non aveva rispondenza negli esami ematologici. Nessuna alterazione qualitativa o quantitativa dei megacariociti e degli elementi giovanissimi della serie rossa e bianca.

e) *Considerazioni*. — Quali altre deduzioni possiamo trarre dal complesso degli esperimenti sul primo e secondo gruppo di conigli?

Ci sembra che eseguendo con uguale ritmo uguali dosi di arsenobenzolo in dose subtossica si osservino prima una fase di progressiva accentuazione dei fenomeni tossici, poi una seconda breve fase di stasi (assuefazione), infine una terza fase insieme di riparazione degli elementi nobili e di invecchiamento (simile ma non uguale alla vera cirrosi) del tessuto neoformato.

Queste deduzioni, seppure in accordo con l'empirismo clinico, erano non solo quanto mai contrastanti con i reperti di Jausion, Fautrel e Champsaur, ma anche insufficienti a darci una spiegazione delle gravi irreversibili forme ematopoietiche, infine erano secondo noi ottenute su un numero ancora troppo piccolo di animali. Per questo abbiamo proseguito nelle esperienze su un lotto di trenta cavie.

C) Ricerche sulle cavie.

a) *Modalità e fini*. — Il trattamento è stato iniziato in questo lotto con dosi subletali di gr. 0,10 di arsenobenzolo per Kg. di peso a distanza di cinque giorni una iniezione dall'altra (praticate per via sottocutanea) per svelare il massimo di lesività dell'arsenobenzolo; quindi le dosi venivano attenuate a grammi 0,05 e poi a gr. 0,025. Con ciò era possibile da un lato studiare fenomeni acutissimi, dall'altro fenomeni progressivi e di ripresa. Gli animali che non morirono spontaneamente vennero poi sacrificati con narcosi eterea e di ognuno venne poi praticato l'esame autoptico macroscopico completo e l'esame istologico di fegato, milza, capsula surrenale, rene, midollo delle ossa.

Delle trenta cavie 11 morirono o subito dopo la prima iniezione o nei giorni seguenti, o subito dopo la seconda.

Un altro gruppo di 9 morì durante il trattamento successivo prima della quinta iniezione.

Infine un terzo gruppo di 10 animali venne sacrificato a coppie dopo ogni iniezione oltre la quinta.

Dato che le lesioni macro e microscopiche riscontrate negli animali di ogni singolo gruppo sono tutte dello stesso tipo e quasi sempre dello stesso grado, così farò una descrizione unica.

b) I Gruppo.

(Undici animali morti dopo la prima o la seconda iniezione).

Esame autoptico macroscopico. — *Cuore*: vasi propri congesti e qua e là piccole emorragie puntiformi sottoepicardiche. Null'altro all'esame esterno e all'apertura delle cavità. *Polmone*: note di edema e di enfisema; alle basi iperemia passiva imponente con emorragie puntiformi sottopleuriche, in qualche caso vere e proprie soffusioni emorragiche. *Fegato*: normale per grandezza e forma. Colore rosso-scuro. Al taglio abbondantissimo sangue geme dai vasi beanti. *Rene*: intensa congestione specie venosa. *Milza*: dimensioni normali o aumentate, polpa abbondantissima, follicoli normali. *Surrenale*: quasi costantemente segni di profonda sofferenza. La midollare, divenuta una pappa bruna, occupa tutto l'organo, mentre la corticale appare spesso ridotta ad uno strato assai più sottile che di norma. *Cervello*: evidente e cospicua iperemia e, qua e là, in qualche esemplare, nette emorragiole puntiformi. *Stomaco*: vasi congesti; in qualche caso, all'esame esterno, emorragie puntiformi o soffusioni ematiche. *Intestino tenue*: idem. *Intestino crasso*: iperemia evidente, non mai fenomeni emorragici. *Midollo osseo*: i vasi sono congesti. In alcuni esemplari il midollo è perfettamente normale all'esame macroscopico; in altri invece si ha la tendenza al midollo rosso iperfunzionante con consistenza diminuita.

Esame istologico. — Le alterazioni riscontrate a carico dei principali visceri esaminati (fegato, rene, milza, capsule surrenali, midollo osseo) possono così riassumersi:

1) Fenomeni degenerativi di varia entità, in genere di grado estremo (dal rigonfiamento torbido alla degenerazione grassa, assai spesso alla necrosi), degli elementi epiteliali del fegato e delle cellule di rivestimento dei tubuli renali. Ben spesso nel fegato i fatti degenerativi non colpiscono con uguale intensità tutti gli acini e accanto ad acini con cellule complessivamente poco lese altri si alternano con cellule vacuolizzate infarcite di grasso. È da notare che sono poche le cellule ben conservate, mentre la massima parte appare fortemente lesa. In sede di focolai epatici necrotici non di rado si videro infiltrati di cellule linfocitoidi.

2) Fenomeni congestizi di varia entità specialmente a carico del fegato e delle capsule surrenali. In queste dove la congestione è più rilevante, e specie nella midollare, si notano alterazioni cellulari con frequenti infiltrati emorragici più o meno estesi. Nella milza è reperto pressochè costante una iperplasia dei follicoli con concomitante infiltrazione abbondante e diffusa di cellule linfocitoidi nei cordoni della polpa. Qua e là risalta una iperplasia delle cellule reticolari della polpa splenica e delle cellule di rivestimento dei seni. Accanto a questo reperto di reazione del sistema reticolo-endoteliale ricordo quello, frequente in ambito renale, di iperplasia degli endoteli dei capillari dei glomeruli, rassomigliante a quanto in patologia umana va sotto il nome di glomerulite endocapillare. Nel midollo osseo abbiamo lesioni minime, trascurabili anzi: congestione vasale, aumento, ma

modico, degli elementi della serie eritroblastica, lieve eosinoflia, con normalità di ogni altro elemento: rosso, linfatico e dei megacariociti.

c) II. Gruppo.

Nove cavie morte tra la seconda e la quinta iniezione.

Gli esami autoptico macroscopico e istologico mostrarono lesioni analoghe a quelle descritte nel primo gruppo.

Bensì nel quadro macroscopico mancano i fenomeni emorragici (petecchie e soffusioni) fatta eccezione per il polmone ove pur tuttavia non è agevole il ritrovarli; il midollo è rosso e abbastanza molle.

Dal punto di vista istologico i fenomeni degenerativi sono meno gravi e sopratutto con meno numerosi e meno cospicui fenomeni emorragici pur persistendo quelli congestizi; il midollo è in più intensa reazione eritroblastica.

d) III Gruppo.

Dieci animali sacrificati a coppie dopo ogni iniezione oltre la quinta.

Anche per questi è possibile un'unica descrizione perchè minime le differenze fra la coppia uccisa dopo la sesta e quella dopo la decima iniezione.

Esami ematologici. — Gli esami ematologici eseguiti prima di ogni iniezione non hanno messo in evidenza alterazioni eccetto ben modici fenomeni di anemia prontamente riparabile.

Esame autoptico macroscopico. — Mancano le emorragie macroscopiche; di lieve entità è la congestione che negli ultimi animali diventa trascurabile. In tutti, ma specie negli animali trattati più a lungo, aumenta la durezza del taglio degli organi parenchimatosi, specialmente del fegato. Il midollo osseo appare iperfunzionante, rosso, molliccio, ben irrorato di sangue.

Esame istologico. — *Milza*: intorno ai follicoli impiccioliti e poveri di elementi di tipo linfocitario si osservano anelli e manicotti di tessuto fibroso, dati da connettivo di recente formazione ricco di cellule rotonde (di tipo linfocitario), oppure fusate con nucleo vescicolare (di tipo fibroblastico); è pure evidente un ispessimento della trabecolatura di sostegno costituita da fasci di fibre collagene ondulate ricche di nuclei. Negli animali più trattati larghi tratti di tessuto splenico appaiono sostituiti da gettate di tessuto fibroso sia in corrispondenza dei follicoli splenici che dei cordoni della polpa. Sempre evidente emolisi con granuli e blocchetti di pigmento giallo bruniccio. *Fegato*: in varii animali, ma specialmente nella cavia n. 19, si nota tra le filiere di cellule una sostanza omogenea colorata in rosa dall'eosina corrispondente con verosimiglianza a plasma coagulato: immagini analoghe a quelle messe in evidenza, tra gli altri dal Rössle, in fegati di basedowiani e che l'illustre patologo tedesco definisce « infiammazione sierosa ». È un processo sopra il quale converge oggi l'attenzione degli studiosi per essersi dimostrata la possibilità (vedi le ricerche del Roulet e i risultati ottenuti fra noi dal Levi e dallo Stroppeni) di una trasformazione del plasma liquido in fibrille e fibre collagene anche in assenza di elementi cellulari fibrillogenetici. Negli animali più a lungo trattati compare proliferazione connettivale periacinosa (fig. 14) e, come reperto speciale di questo gruppo, si ha la presenza in ambito di parenchima epatico di blocchi di calce intensamente tinti in viola scuro dall'ematossilina, formatisi per precipitazione calcarea, specie nelle

zone periferiche degli acini (fig. 10). *Surrenale*: niente di sostanzialmente diverso dai gruppi precedenti, se mai minore entità delle lesioni e specie della vacuolizzazione delle cellule della midollare. *Rene*: fenomeni degenerativi modesti delle cellule dei tessuti e il solito reperto di glomerulite endocapillare. *Midollo osseo*: reazione eritroblastica netta, il solito aumento degli eosinofili, nulla a carico degli elementi linfoidi e dei megacariociti.

Considerazioni.

Il quadro anatomo patologico non offre eccessive diversità fra gli animali dei vari lotti nonostante il vario trattamento. Da ciò deriva la possibilità di tracciare un quadro generale delle lesioni osservate e di considerarle nel loro assieme nel modo seguente:

1) Fenomeni degenerativi dal rigonfiamento torbido, alla steatosi, alla necrosi in organi come il fegato (fig. 2-4), rene e capsule surrenali essenziali per la vita.

2) In campo vasale (fig. 3-5-7) congestione, emorragie puntiformi o poco più, edema. Modesta reazione del sistema reticolo-endoteliale espressa nel rene dalla glomerulite endocapillare e nella milza dalla proliferazione delle cellule endoteliali di rivestimento dei seni.

3) Emolisi resa evidente da blocchetti di pigmento giallo bruniccio e di granuli fagocitati in campo splenico che, per lo meno in gran parte, spiegano le alterazioni ematiche riscontrate in vivo.

4) Proliferazione reattiva delle cellule linfatiche dei follicoli (fig. 6) che può essere considerata come compensatoria ma che è del tutto transitoria poichè in uno stadio ulteriore subentra una proliferazione collagena perifollicolare ed un ispessimento delle trabecole così da fare prevedere non lontani i fenomeni di cirrosi (fig. 9).

5) Infiammazione sierosa tipo Rössle evidente specie in sede epatica.

6) Le alterazioni a carico del midollo osseo sono assai modiche (fig. 11) e si possono riassumere in: modica reazione eritroblastica, lieve reazione linfatica ed eosinofila, stato di sofferenza e diminuzione dei granulociti neutrofili.

I reperti istologici del midollo e della milza e quelli ematologici eseguiti in serie durante la vita presentano rispondenza perfetta e si completano a vicenda. Così l'anemia ipocromica viene spiegata dalla intensa emolisi splenica: è cioè in gran parte dovuta a un'accentuazione di tali fenomeni emolitici, e non da lesione della proprietà ematoformativa del midollo. Di fatto queste anemie non sono costanti e progressive nel tempo e anche seguitando il trattamento migliorano; in campo midollare si riscontra uno stato reattivo eritroblastico veramente notevole e nel sangue circolante presenza di numerose forme modicamente immature. Questo starebbe a dimostrarci che l'attività del tossico si esplica, almeno per la massima parte, sugli elementi circolanti anzichè provocare la lesione anatomica o funzionale degli organi eritropoietici. Pure per la serie bianca i nostri reperti ematologici ed istologici concordano e, al contrario di quanto succede per la serie rossa, per lo stato ipogranulocitico neutrofilo si trova riduzione della capacità granulocitoformativa del midollo con lieve reazione a tipo linfocitario. D'altra parte però queste lesioni sono di ben poca entità e punto o poco pro-

gressive. Infatti gli esami ematologici mostrano che leucopenia e neutropenia sono sempre state modeste e l'esame del midollo che la lesione è quanto mai lieve; anche gli animali morti acutamente non presentarono lesioni a tipo di agranulocitosi; si aggiunga che anche proseguendo la somministrazione di arsenobenzolo si potè riscontrare dopo breve tempo un ritorno alla normalità evidentemente dovuto ad assuefazione e ripresa funzionale.

Non mai riscontrammo sensibili lesioni a carico dei megacariociti (figura 13). Talchè neppure potremmo spiegare attraverso tale solo meccanismo la minore coagulabilità in seguito ad un apporto arsenobenzolico.

Da quanto esposto deriva che se possiamo convenire con Jausion che l'arsenobenzolo colpisce anche il midollo delle ossa, ne dissentiamo assolutamente nell'ammettere un'azione elettiva e grave giacchè sempre abbiamo riscontrato enorme prevalenza delle lesioni in altri organi, nel midollo solo modeste alterazioni e non mai, neppure negli animali più lungamente trattati e a forti dosi, quei fenomeni di panmieloftisi che Jausion dà per costanti con un numero di iniezioni e con dosi assai inferiori a quelle da noi praticate.

D'altra parte non solo con dosi alte e ripetute, ma, fatto interessante, già alle prime iniezioni riscontrammo sempre lesioni degenerative di varia entità, ma ben spesso assai gravi e persino necrosi a carico del fegato specialmente ma anche del rene e delle capsule surrenali.

Anche per quanto riguarda la milza non siamo del tutto d'accordo con Jausion. Infatti quella cirrosi che egli ottiene tanto rapidamente (dopo 1 o 2 iniezioni vale a dire dopo 2, 6, 7 giorni) noi la otteniamo, o per meglio dire otteniamo uno stato precirrotico *e non sempre*, soltanto negli animali più a lungo trattati o sottoposti a dosi ipertossiche e solo dopo circa 40-50 giorni.

Circa la reazione reticolo-endoteliale nel rene e nella milza, (normale nelle intossicazioni da arsenobenzolo) non sapremmo se accostarci al Benhamow che interpreta l'aumento dei mononucleati medi con granulazioni azzurrofile quale compenso alla distruzione dei polimorfo nucleati, o al Hassko che li considera, assai più genericamente, come difesa contro l'arsenobenzolo (di cui è noto l'aumento di tossicità generica qualora si abolisca o si diminuisca l'azione del sistema reticolo-endoteliale per esempio mediante il rame).

Già dissi dell'infiammazione sierosa tipo Rössle e dell'importanza che le si vuole attribuire nella produzione di fibrille collagene senza previa presenza di elementi fibrillogenetici; infatti in uno dei nostri esemplari osservammo nel fegato gettate di connettivo periacinoso non precedute, negli animali meno trattati, da elementi fibrillo-genetici che comparvero invece successivamente proseguendo il trattamento. Tale reperto, per essere unico, non permette deduzioni generali.

Che il fegato e il rene siano particolarmente lesi dall'arsenobenzolo è cosa troppo nota perchè mi soffermi date le innumerevoli conferme sperimentali e anatomo-patologiche Il fenomeno è dovuto al fatto che l'eliminazione degli arsenobenzoli avviene rapidamente specie per via intestinale (attraverso la secrezione biliare) e per le orine, e l'organismo e specie il fegato devono esercitare la loro attività sintetica disintossicante trasformando la funzione fenolica di queste sostanze, causa della insolubilità iniziale, in fenilsolfati

e fenilglicerolati alcalini solubili; credo bensì di richiamare l'attenzione sulla costanza ed entità delle lesioni renali.

Elettiva azione tossica si svolge sulle capsule surrenali; essa è nota da tempo (è di Schamberg l'affermazione che gli arsenobenzoli sono organotropi sui vasi, fegato, surrene) e i nostri reperti non solo negli animali morti spontaneamente ma altresì in quelli sacrificati, escludendo in tal modo i così facili fenomeni autolitici post-mortali, portano valida dimostrazione alla costanza e gravità delle lesioni di quest'organo.

Conclusioni.

Pur essendo queste mie prime ricerche solo una parte di più vasto gruppo diviso fra i vari ricercatori della Clinica di Modena, e pur spettando al mio Direttore di trarre dall'insieme dei vari dati le conclusioni generali, mi sembra possibile enunciare alcune deduzioni pur con tutte le riserve.

Nel coniglio e nella cavia la somministrazione di arsenobenzolo a dosi alte provoca lesioni specialmente a carico del fegato, milza, surrene, vasi; minori e più tardive lesioni a carico del midollo osseo.

Gli organi ematopoietici entrano in sofferenza adunque dopo i visceri più sensibili; la loro lesione si estrinseca attraverso turbe ematologiche: perciò queste sono la spia di più profonde alterazioni in altri organi.

Nel midollo osseo la funzione eritropoietica mostra aspetti di iperfunzione reattiva e compensatrice a cospicua emolisi in sede splenica e ad essa consegue la comparsa in circolo di emazie giovani con nucleo o tracce di nucleo; la reazione linfoide è quasi sempre presente ma modica; la funzione granulopoietica neutrofila viene transitoriamente e remissibilmente ridotta ma non abolita e da essa deriva la sindrome ematologica ipogranulocitica; la basofila e specie la eosinofila è eccitata; la piastrinopoietica è assai modicamente alterata.

Le esperienze danno ragione, in campo ematologico-clinico, delle anemie ipocromiche plastiche secondarie che riteniamo principalmente dovute ad esaltata emolisi e delle sindromi granulocitopeniche principalmente dovute a temporanea ipofunzione midollare. Non ci spiegano invece la sindrome agranulocitosica classica tipo Schultz la quale, perciò, sembra derivare da altri fattori coadiuvanti o provocanti: questo è in armonia con la esperienza clinica.

I nostri reperti non ci permettono quindi di considerare le ipogranulocitosi come forma di passaggio per l'agranulocitosi; poichè, pur avendosi netti quadri ematologici patologici, non abbiamo osservato la comparsa di emopatie irreversibili o comunque gravi, non ci sembra che il controllo ematologico permetta di scoprirne l'inizio e quindi di evitarlo.

Riteniamo che, invece, l'oculata osservazione clinica ed emocitometrica costituisca una modalità facile e pratica per arguire la presenza di più gravi alterazioni del fegato, rene, surrene, vasi.

Nei vari animali trattati il comportamento, pur seguendo delle linee generali, risente di particolarità individuali e anche nello stesso soggetto, come in soggetti diversi, i varii organi mostrano sensibili varazioni della

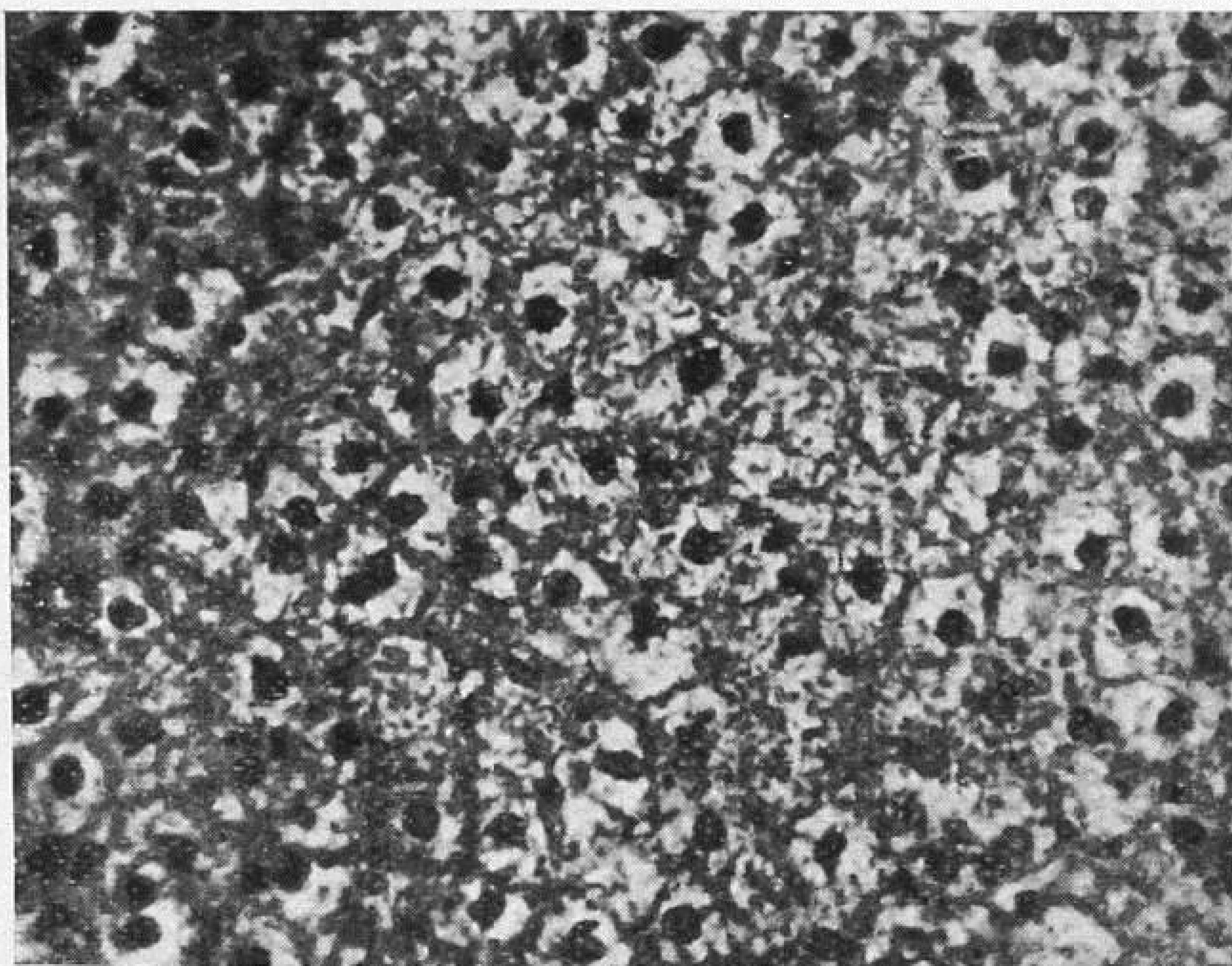


FIG. 1. — Coniglio n. 2. *Fegato*: Cellule epatiche vacuolizzate e qua e là fuse in blocchi di sostanza omogenea povera o priva di nuclei. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 20).

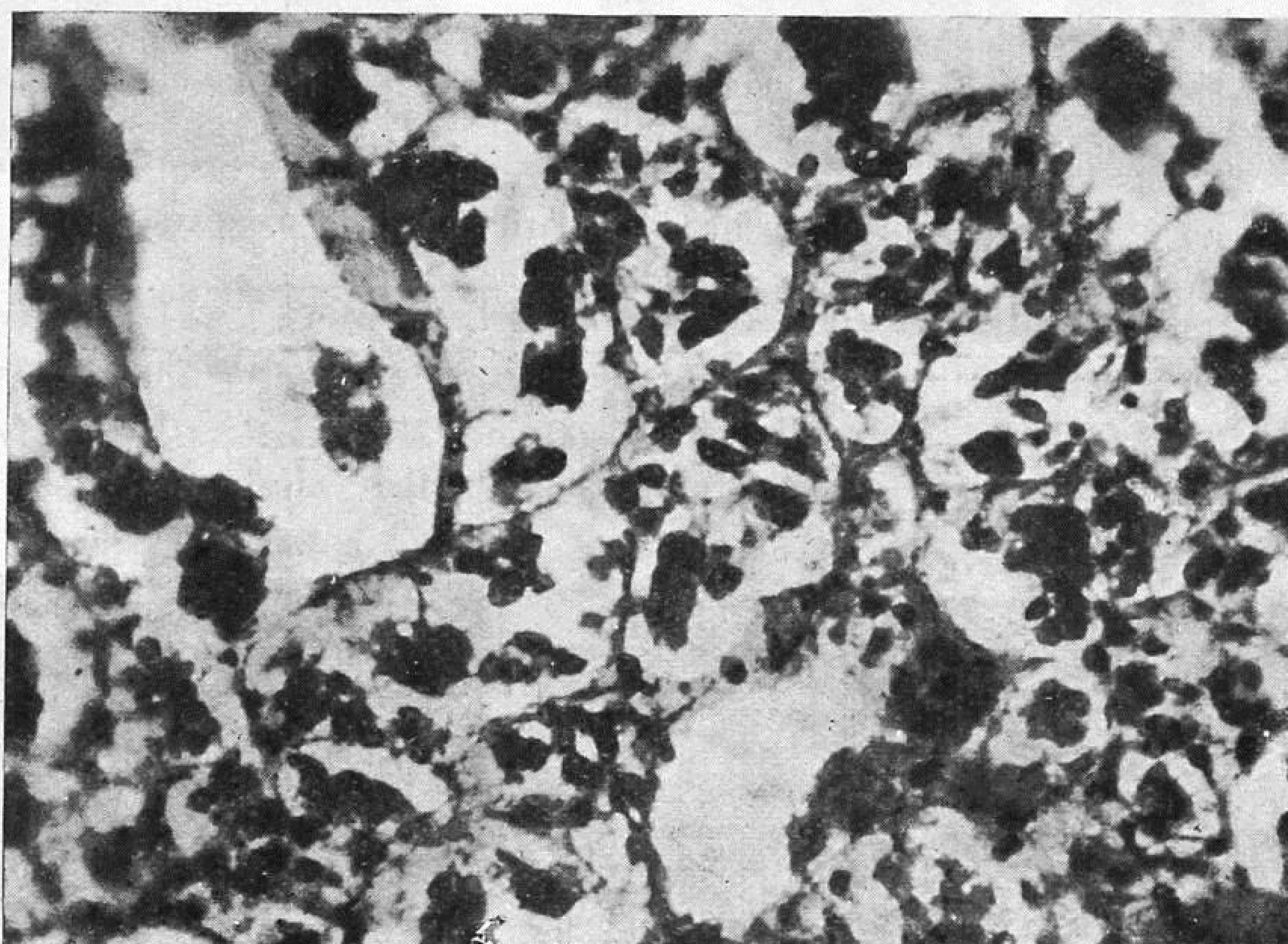


FIG. 2. — Coniglio n. 3. *Midollare di surrenale*: Vasi dilatati in ambito di parenchima rarefatto e con cellule necrotiche. (Zeiss, Oc. 7, obb. 40).

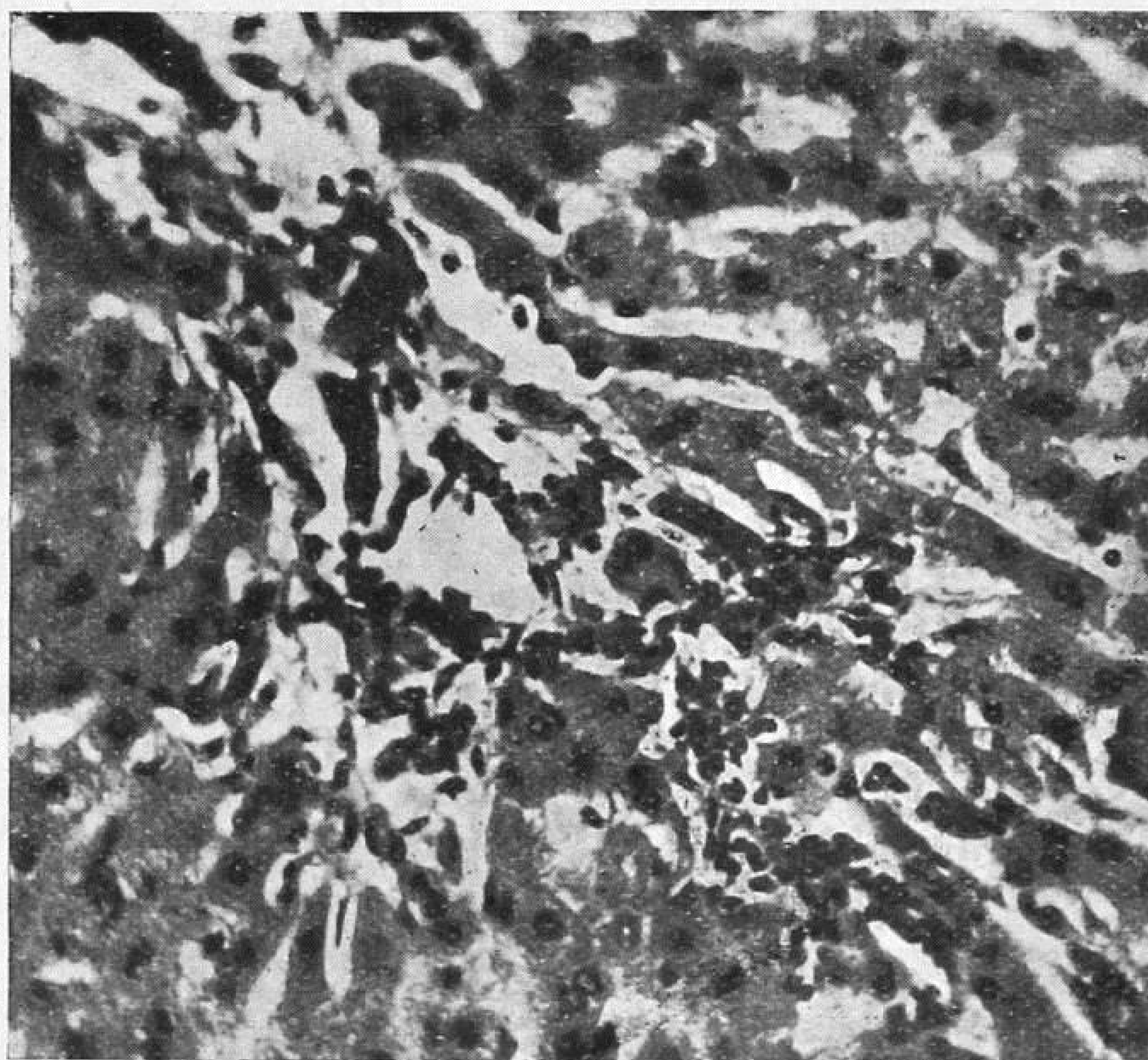
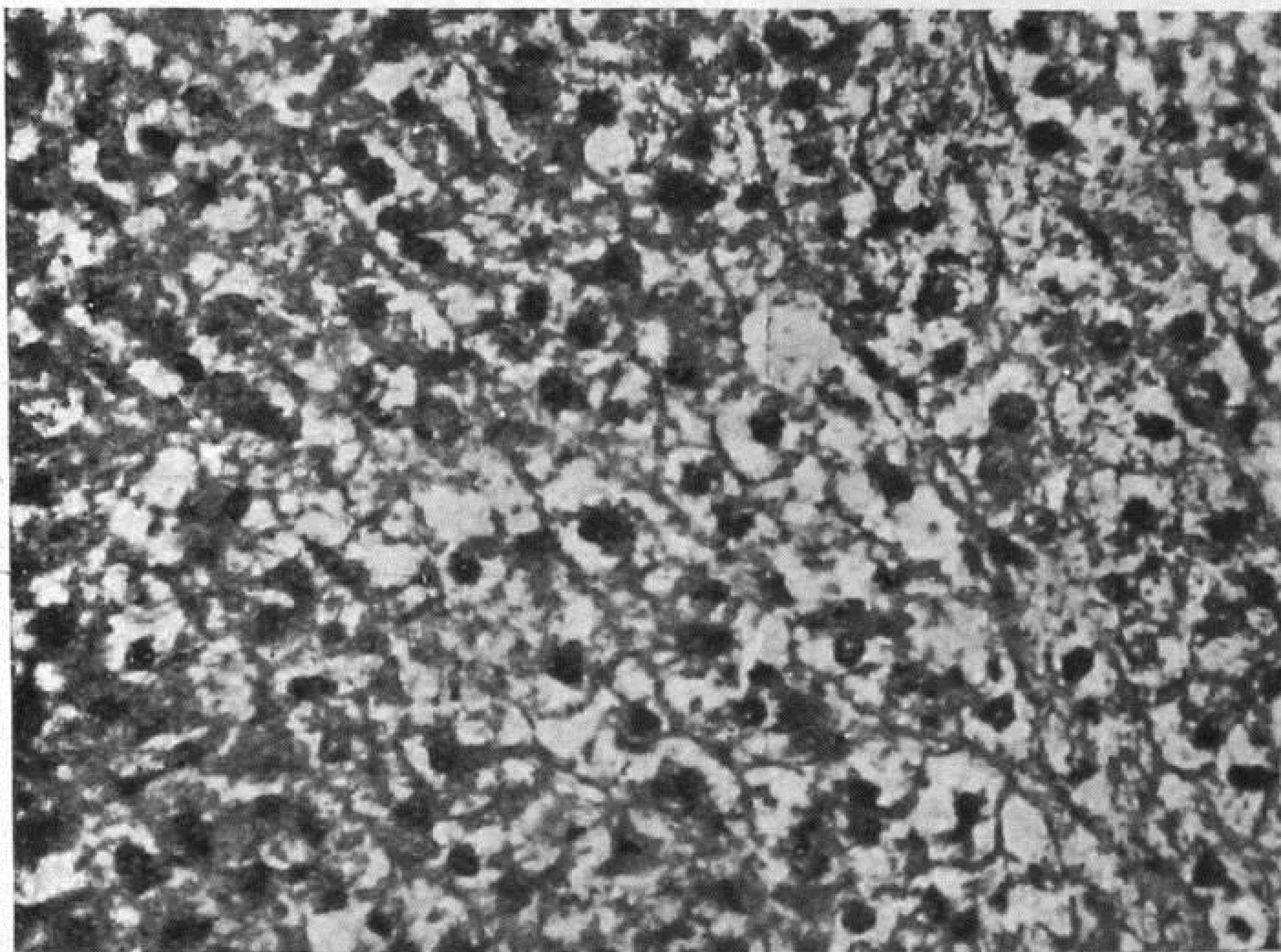


FIG. 3. — Coniglio n. 3. *Fegato*: Infiltrato linfocitoide perivasale in uno spazio di Kiernann. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 40).



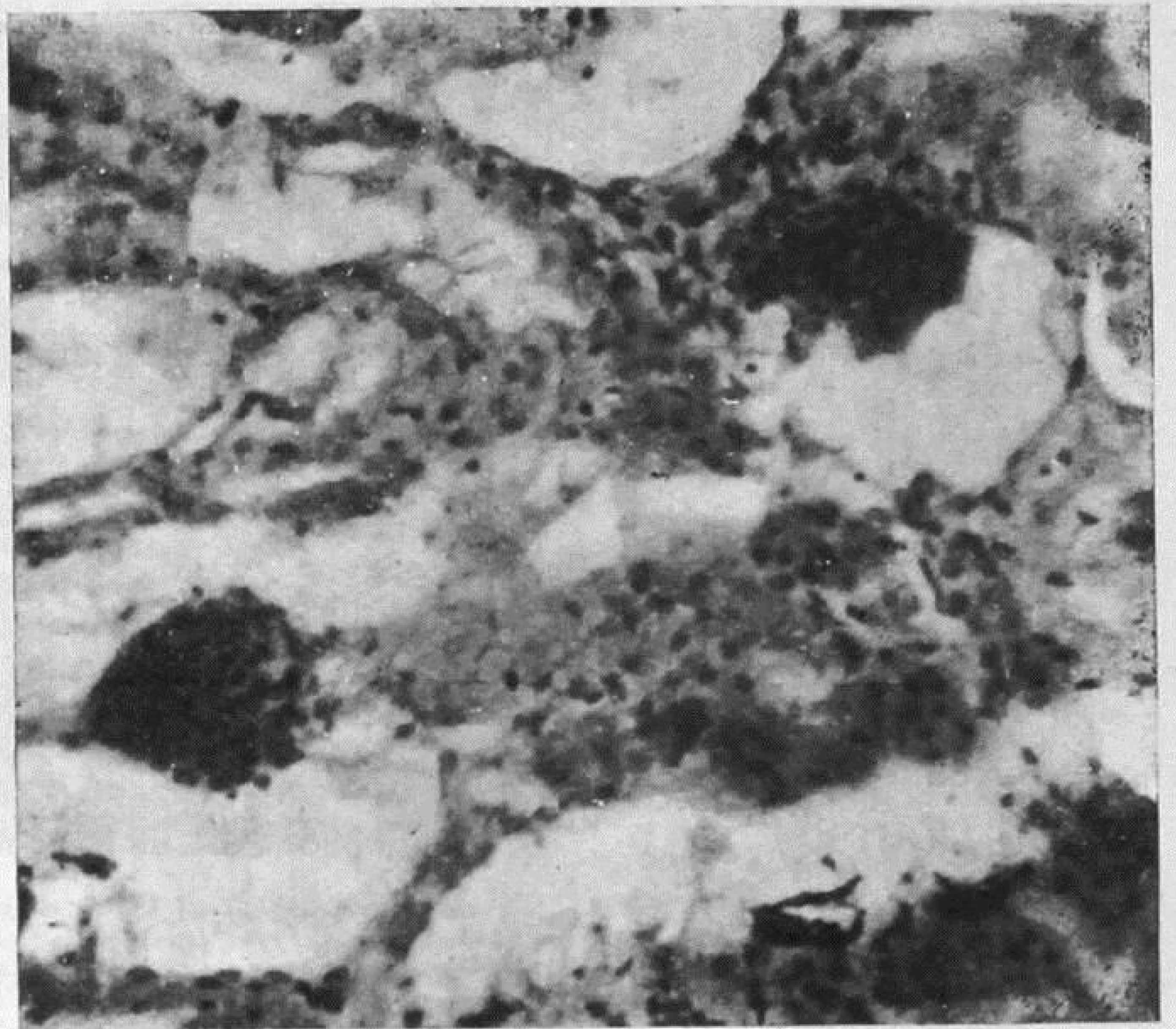
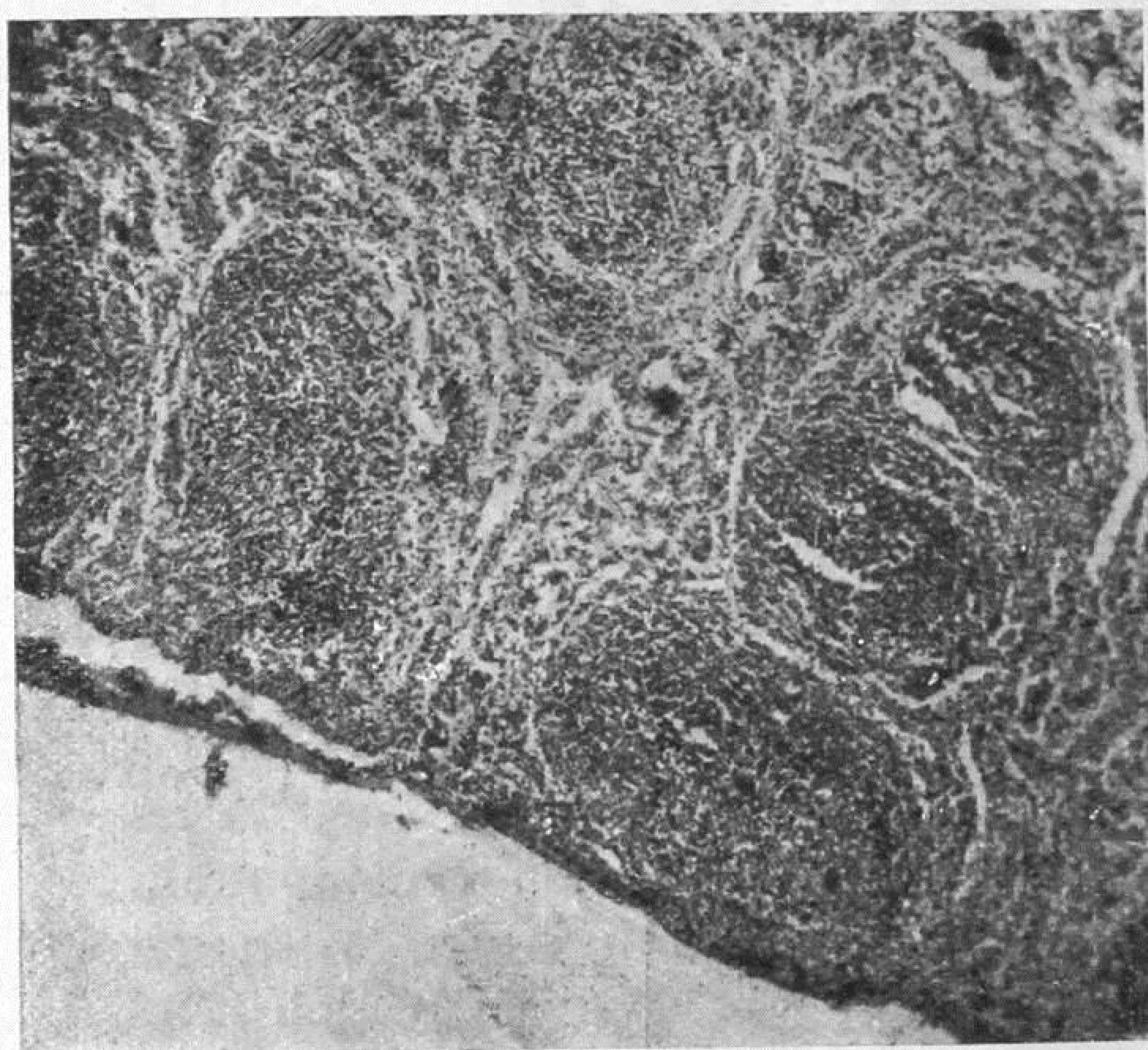


Fig. 4. Fig. 5.

Fig. 4. — Coniglio n. 5. *Surrenale*: Vacuolizzazione cellulare in ambito di corticale. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 20).

Fig. 5. — Coniglio n. 6 *Rene*: Addensamento di nuclei nelle anse capillari dei glomeruli. Glomerulite endocapillare (Zeiss, Oc. 7. Obb. 40).



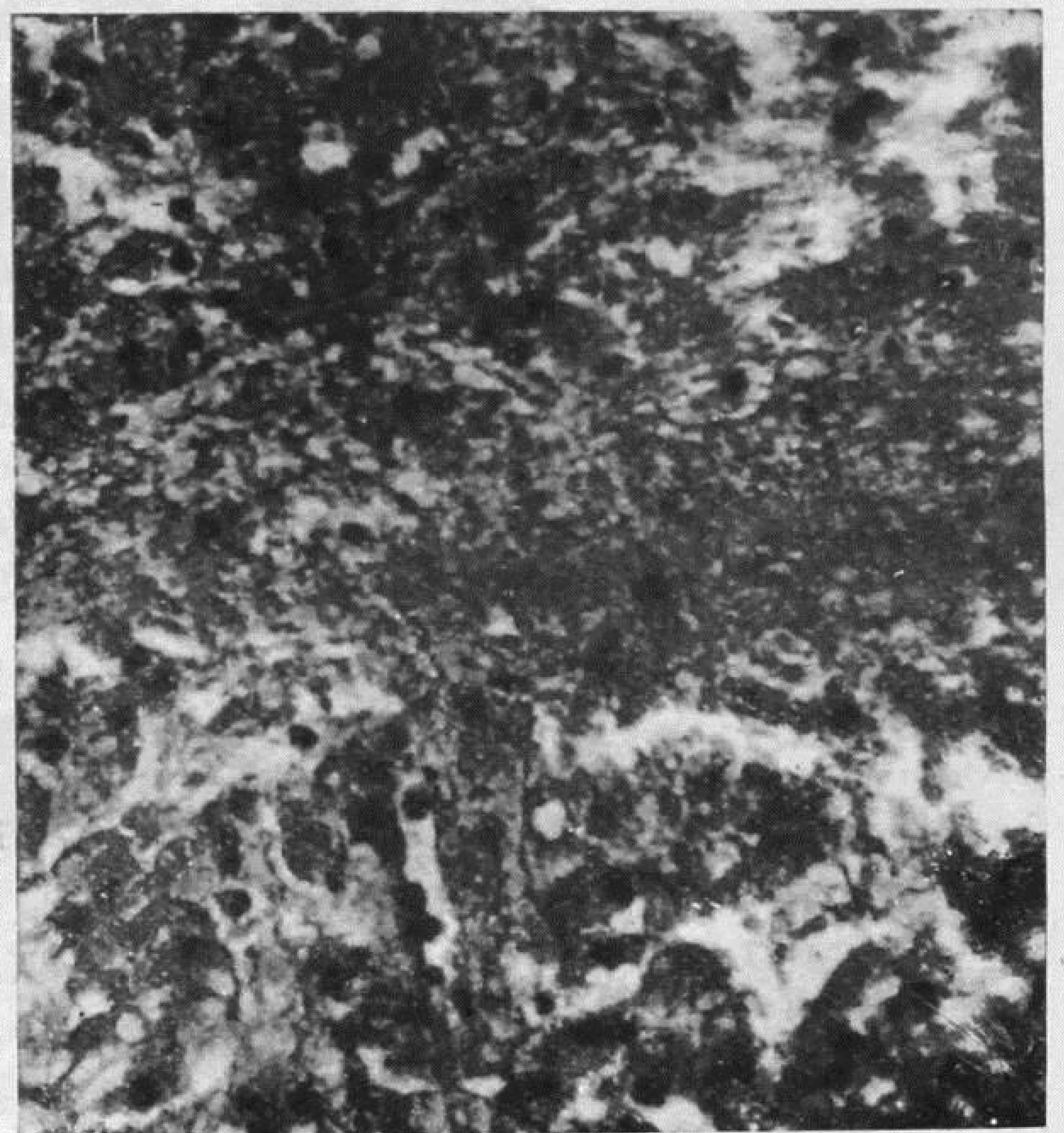


Fig. 6. Fig. 7.

Fig. 6. — Cavia n. 5. *Milza*: Follicoli iperplastici. Infiltrazione linfocitoide nei cordoni della polpa. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 40).

Fig. 7. — Cavia n. 9. *Surrenale*. Estesa infiltrazione emorragica nello spessore della midollare. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 40).

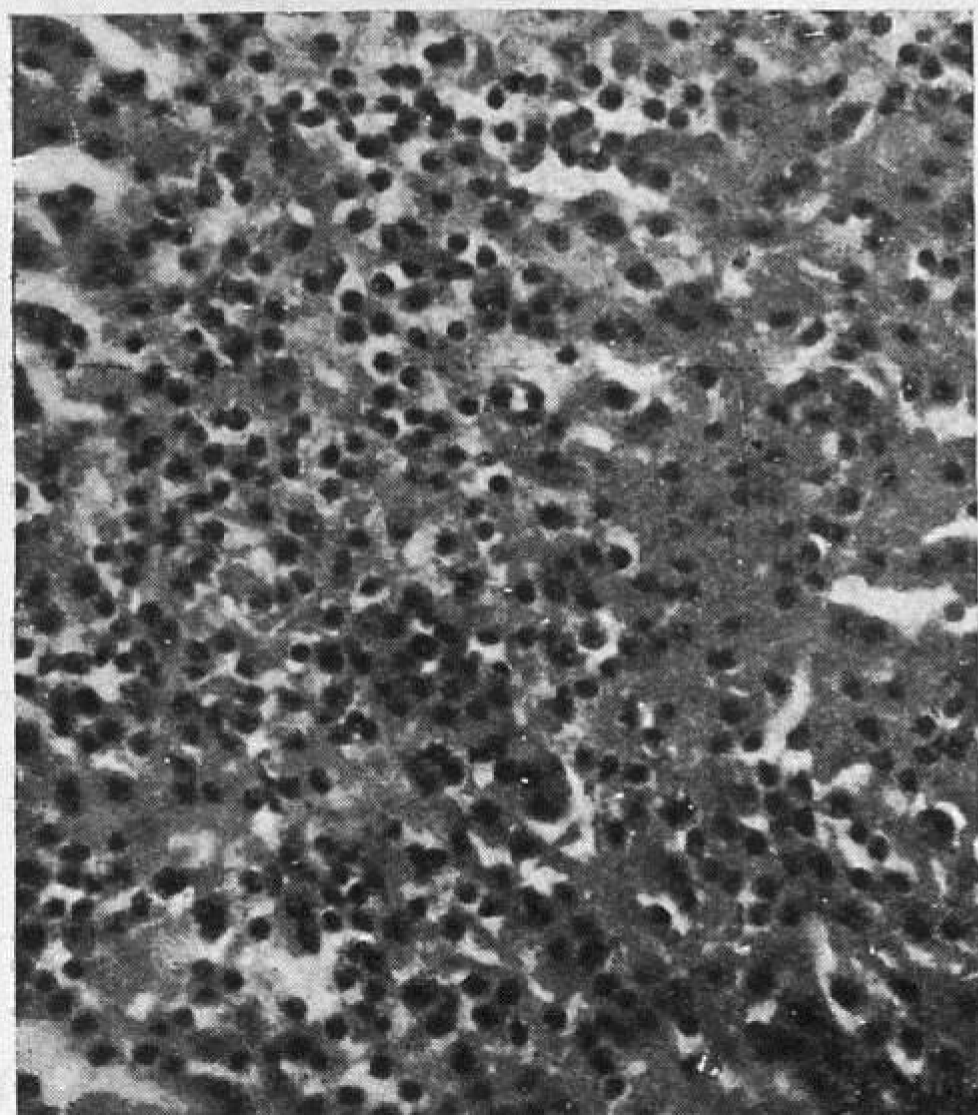


Fig. 8.

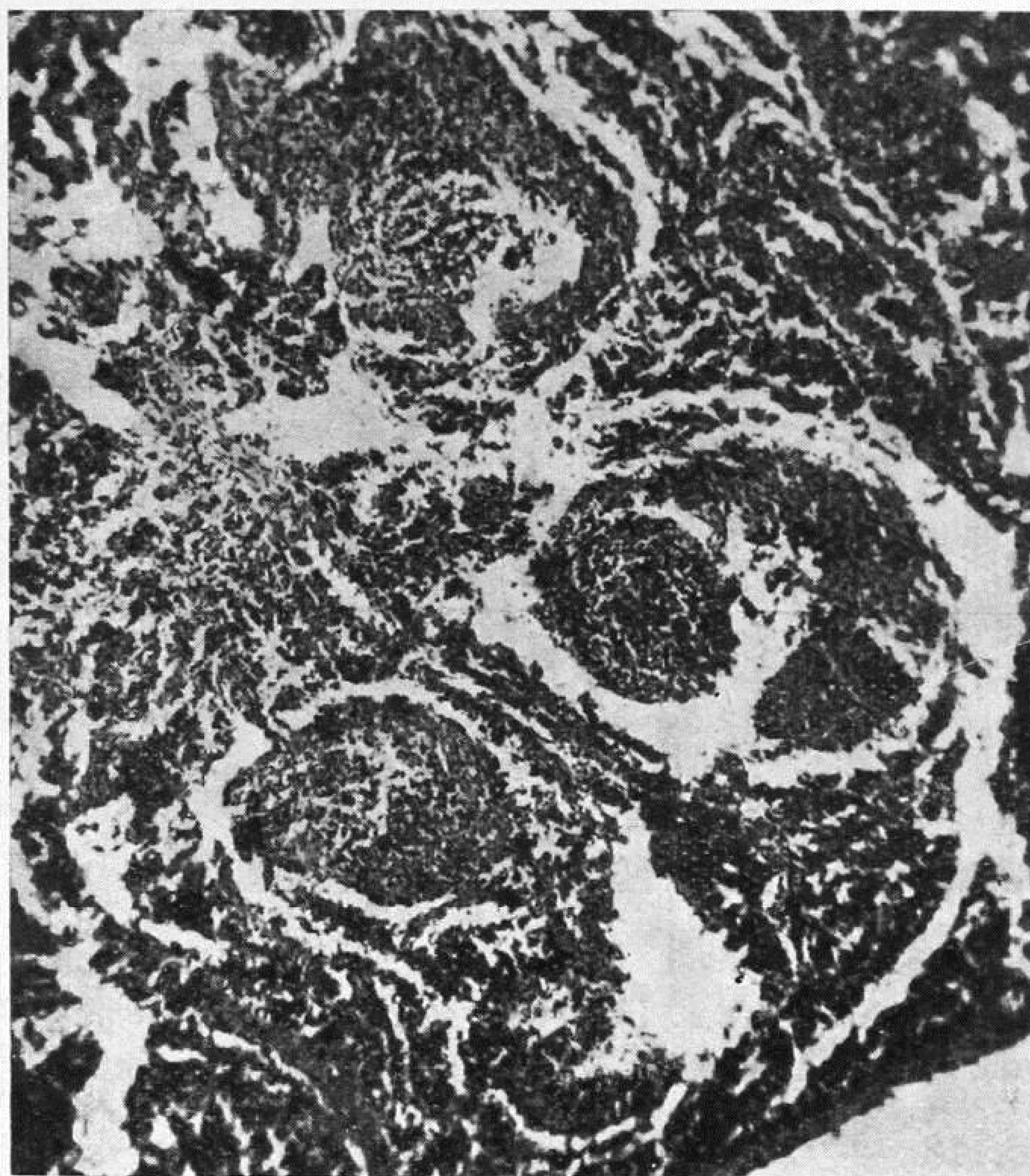


Fig. 9.

Fig. 8. — Cavia n. 14. *Fegato*: Infiltrazione di cellule linfocitoidi in ambito di parenchima epatico necrotico. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 40).

Fig. 9. — Cavia n. 19. *Milza*: Manicotti di tessuto fibroso attorno ai follicoli poveri di elementi. Ipertrofia della trabecolatura collagena. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 8).

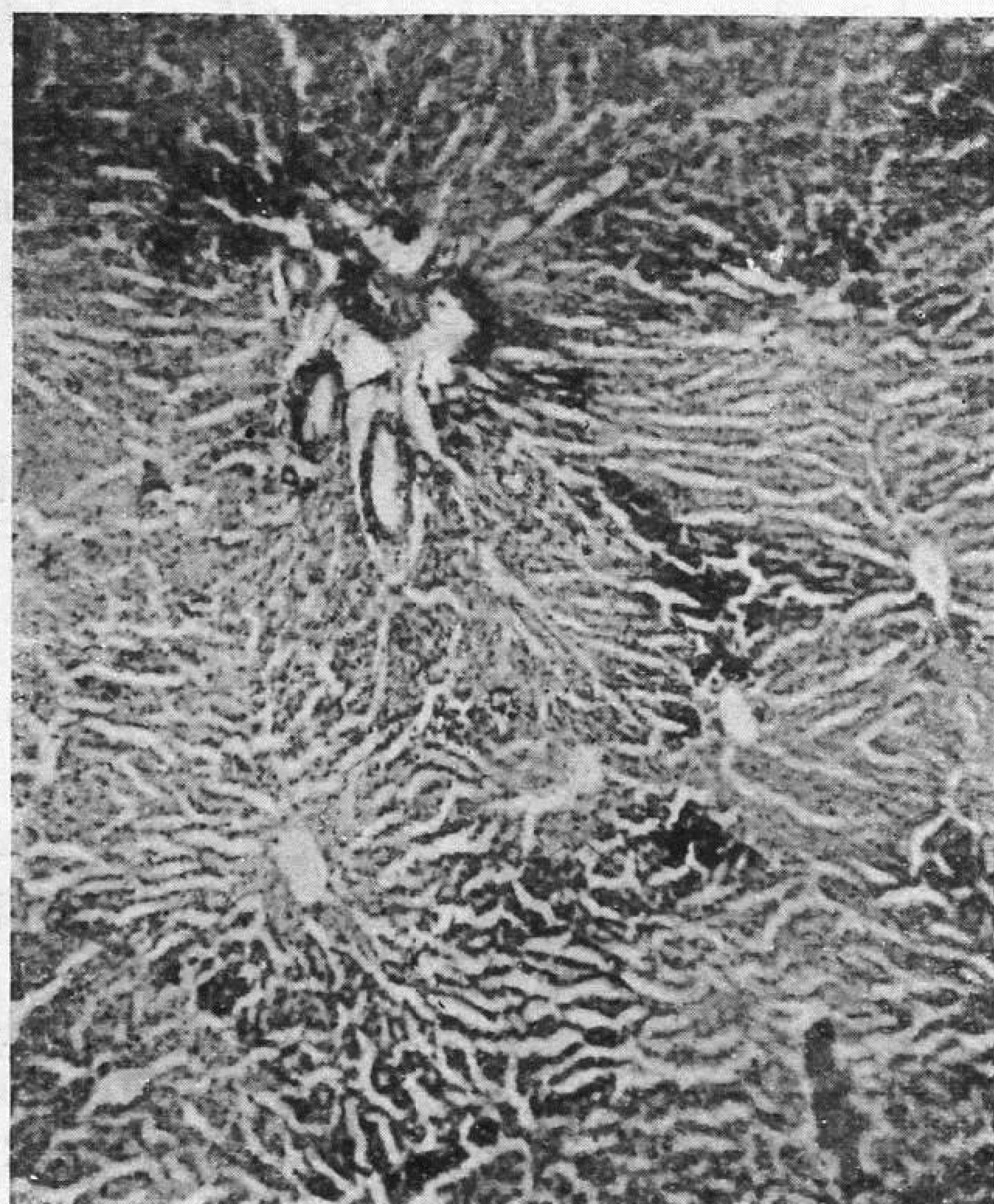


Fig. 10.

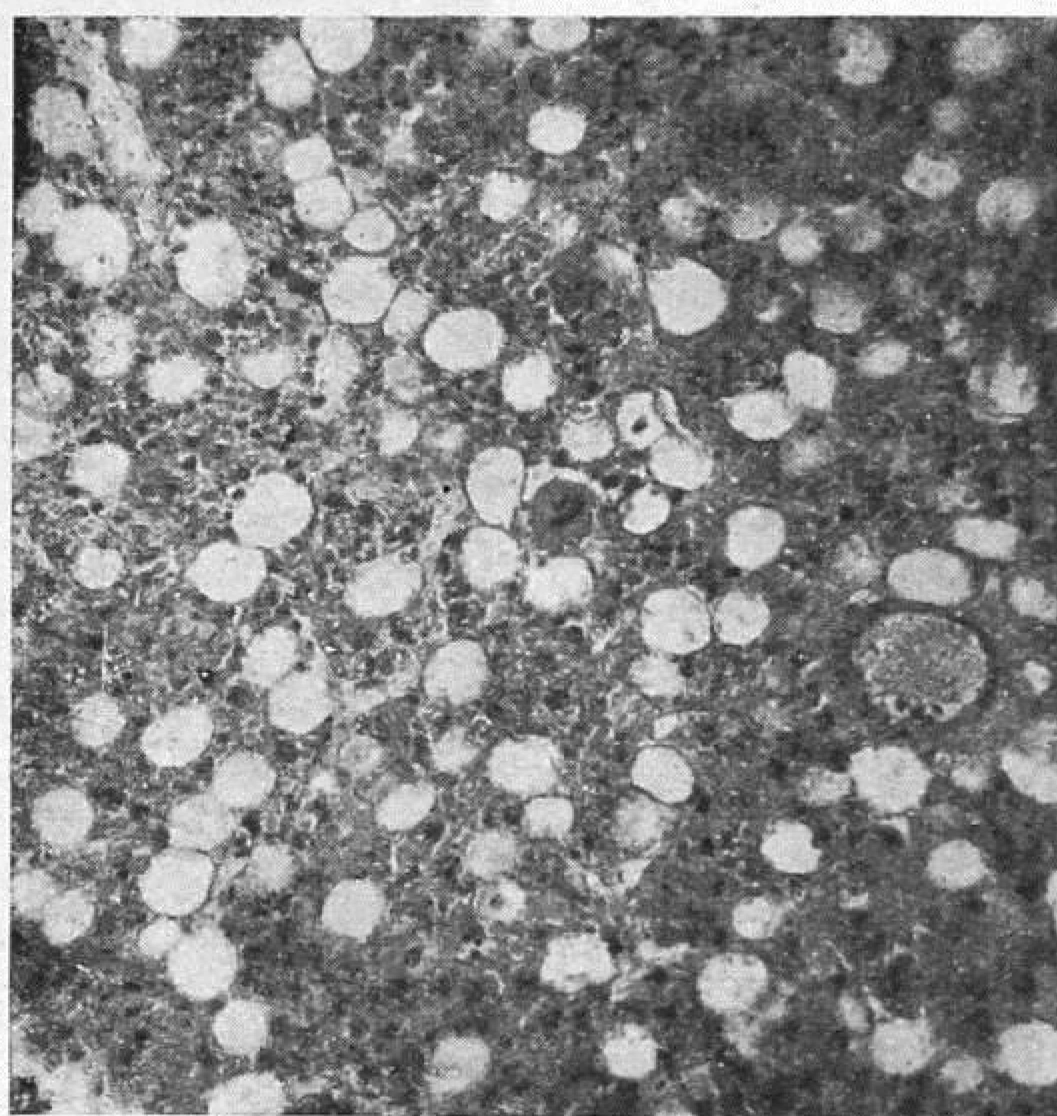


Fig. 11.

Fig. 10. — Cavia n. 21. *Fegato*: Blocchi di calce in ambito di parenchima epatico necrotico con sede di elezione alla periferia degli acini (Zeiss, Oc. 7, Obb. 8).

Fig. 11. — Coniglio n. 10. *Midollo osseo* a piccolo ingrandimento. Il midollo mantiene la sua compagine normale. (Zeiss, Oc. 10, Obb. 20).

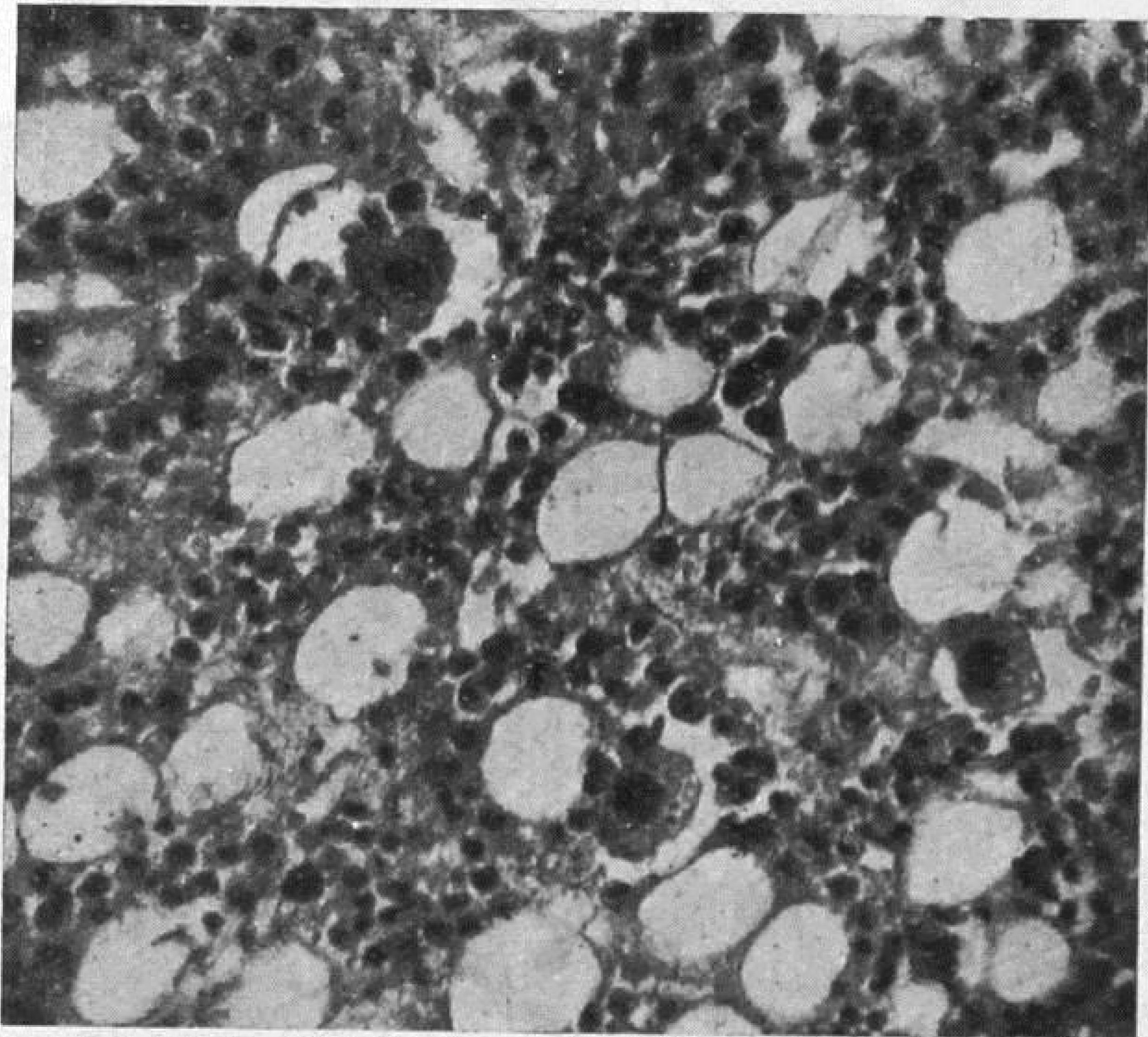


Fig. 12.

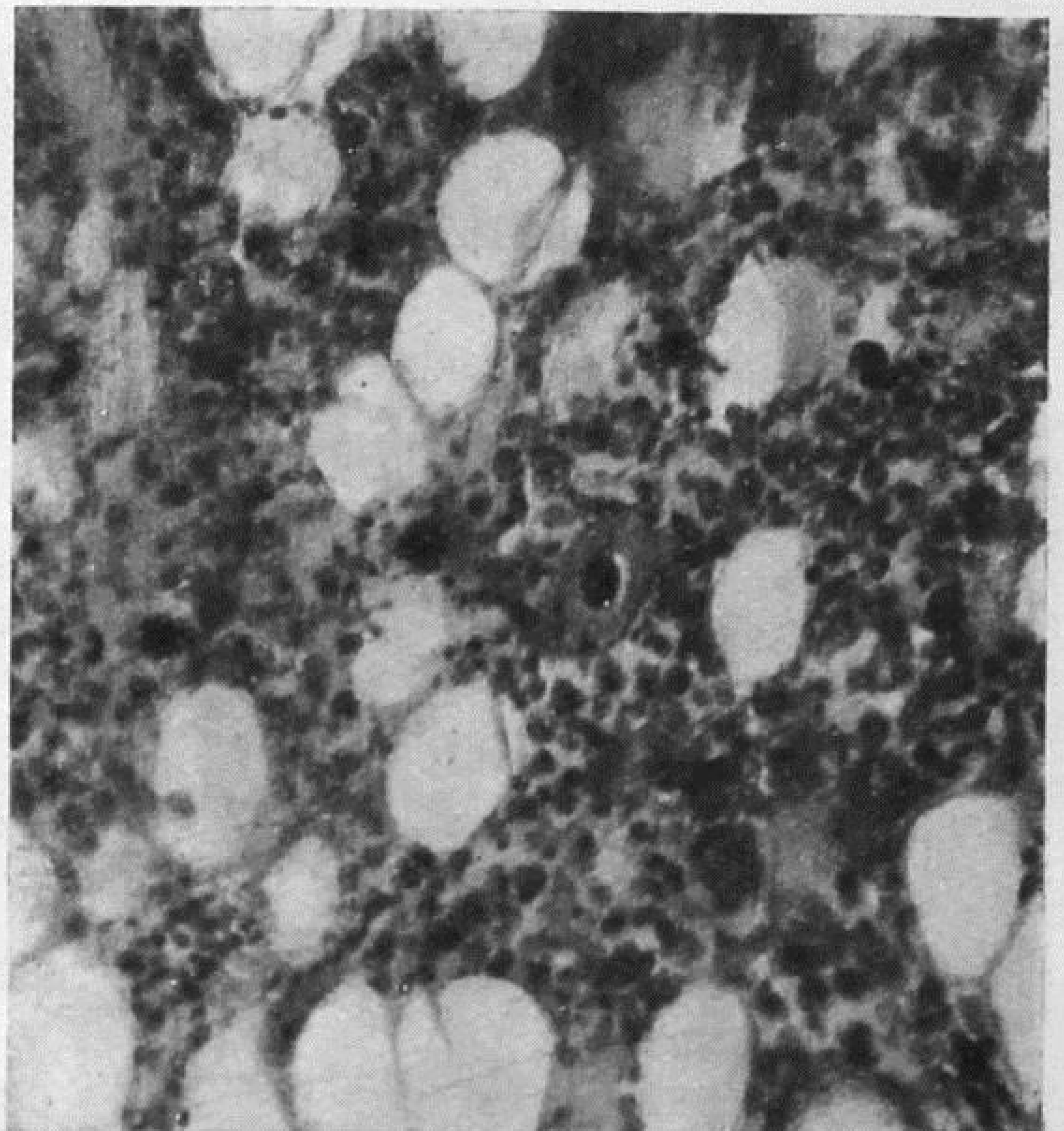


Fig. 13.

Fig. 12. — Coniglio controllo. *Midollo osseo.* (Oc. 7, Obb. 40. Zeiss).

Fig. 13. — Coniglio n. 8. *Midollo osseo.* Nessuna lesione di una certa entità a carico dei megacariociti. (Zeiss, Oc. 10, Obb. 40).

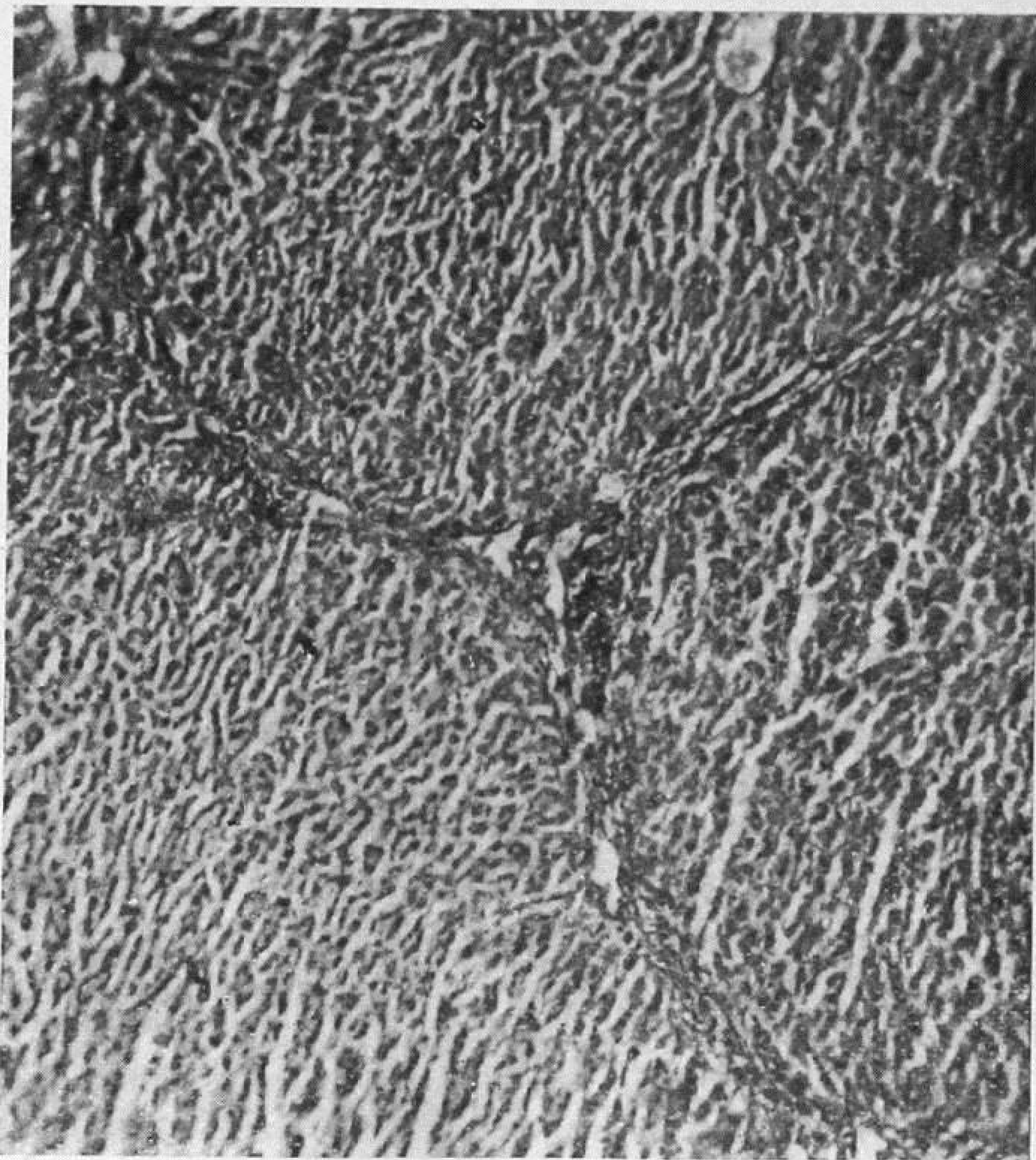


Fig. 14. — Cavia n. 28. *Fegato*: Proliferazione di connettivo periacinoso. (Zeiss, Oc. 7, Obb. 8).

loro lesività e della loro reattività sia dal lato quantitativo che qualitativo. Anche questo dato sperimentale risulta in pieno accordo con l'esperienza clinica.

RIASSUNTO.

L'A. sperimenta su conigli e cavie l'azione lesiva dell'arsenobenzolo a carico degli organi ematopoietici e raffronta le alterazioni in questi ottenute con le lesioni sanguigne e dei principali visceri.

Conclude che nel coniglio e nella cavia per alte dosi di arsenobenzolo gli organi ematopoietici entrano in sofferenza dopo i visceri più sensibili; la loro lesione si estrinseca attraverso turbe ematologiche che sono perciò la spia di più profonde alterazioni in altri organi (fegato, milza, surrene, vasi).

N. B. — La bibliografia, con il consenso dell'Autore, trovasi pubblicata soltanto nell'Estratto.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA

Direttore incaricato: Prof. E. CIAMBELLOTTI.

Contributo sperimentale alla conoscenza delle lesioni sanguigne da arsenobenzolo.

Dott. M. LANCELLOTTI: assistente volontario.

Le presenti indagini fanno parte di un complesso che sotto la guida del mio Maestro si vanno svolgendo nella Clinica Dermatologica di Modena su vasto materiale. Esse vanno quindi considerate in connessione con esse, ed hanno per mèta di ricercare se e quali lesioni compaiono in campo ematologico sotto apporto di arsenobenzolo, di valutarne, attraverso l'esame in serie del sangue circolante e di strisci e sezioni di midollo, la entità, l'aspetto, l'evoluzione, e il loro rapporto con eventuali turbe in altri sistemi.

Riporto i protocolli sperimentali ai quali farà seguito un riassunto e un commento, e infine delle considerazioni conclusive generali.

RICERCHE SPERIMENTALI.

Sono state fin qui condotte su 15 conigli e 30 cavie, impiegando solo arsenobenzolo.

Per ogni animale è stato eseguito un esame ematologico completo prima dell'inizio delle esperienze; gli altri esami sono stati fatti nei tempi indicati nei protocolli sperimentali.

Insieme alle ricerche da me eseguite sono stati fatti esami autoptici ed istologici di midollo osseo, gangli linfatici, milza, fegato, surrene, rene. Per questo rimando alla pubblicazione del dott. Montanaro.

I^a SERIE DI RICERCHE.

Un primo lotto di conigli viene sottoposto a iniezioni endovenose di gr. 0,10 di arsenobenzolo per Kg. di peso ogni cinque giorni: dopo ogni iniezione viene eseguito a tutti l'esame ematologico e un animale viene sacrificato per l'esame necroscopico generale e l'esame istologico degli organi.

Il fine di queste ricerche è di osservare:

1) se e quando compaiano lesioni sanguigne negli organi emoformatori e nel torrente circolatorio;

2) se e quando le lesioni emopoietiche si manifestano nel sangue circolante, in modo da avere un dato che permetta di supporre una determinata lesione emopoietica dal particolare quadro ematologico;

3) se le eventuali lesioni sono regolarmente progressive in funzione della dose e del proseguimento della cura;

4) se esistono delle individuali variazioni di comportamento di fronte a identico trattamento.

Coniglio n. 1. — Esame preventivo: Hb. 73; Em. 4.000.000; V. Gl. 0,90; N. 63; E. 3; B. 1; L. 25; M 8 %.

16 luglio 1936: Peso Kg. 2.160; iniezione di gr. 0,21.

21 luglio 1936: Peso Kg. 2,140; Hb 72, Em. 4.180.000; L. 7.150; V. Gl. 0,87; N. 59; B. 4; L. 27; M. 10 %. L'animale viene sacrificato per l'esame istologico. Midollo osseo: colorito e consistenza normali: nulla a carico delle serie rossa, mieloide, e linfatica, dei megacariociti; vasi dilatati e ripieni di sangue.

Coniglio n. 2. — Esame preventivo: Hb 75; Em. 4.600.000; L. 7.800; V. Gl, 0,81, N. 65; E. 2; L. 24; M. 9 %.

16 luglio 1936: Peso Kg. 2,120. Prima iniezione di gr 0,21.

21 luglio 1936: Peso Kg. 2.110. Seconda iniezione di gr. 0,21.

26 luglio 1936: Peso Kg. 2.150; Hb 74; Em. 4.520.000; L. 7.500; V. Gl. 0,80; N. 61; E. 2; B. 1; L. 29; M. 7 %. Midollo osseo: iperemia evidente; polimorfonucleati e mielociti a granulazioni eosinofile in lieve aumento numerico.

Coniglio n. 3. — Esame preventivo: Hb 74; Em. 4.480.000; L. 8.400; V. Gl. 0,84; N. 66; E. 1; B. 0,5; L. 20,5; M. 12 %.

16 luglio 1936: Peso Kg. 2,120: prima iniezione di gr. 0,21.

21 luglio 1936: Peso Kg. 2.200; seconda iniezione di gr. 0,22.

26 luglio 1936: Peso Kg. 2.170; terza iniezione di gr. 0,21.

31 luglio 1936: Peso Kg. 2.150; Hb.78; E. 4.480.000; L. 8.400; V. Gl. 0,87; N. 68; E. 2; B. 1; L. 20; M. 9 %. Midollo osseo: intensa iperemia, consistenza normale; modico aumento degli elementi eosinofili e dei normoblasti.

Coniglio n. 4. — Esame preventivo: Hb 75; Em. 4.600.000; L. 5.600; V. Gl. 0,81; N. 64; E. 1; B. 1; L. 21; M. 13 %.

16 luglio 1936: Peso Kg. 2 370; prima iniezione di gr. 0,24.

26 luglio 1936: Peso Kg. 2.320; terza iniezione di gr. 0,23.

31 luglio 1936: Peso Kg. 2.370; quarta iniezione di gr. 0,24.

5 agosto 1936: peso Kg. 2,380; Hb 63; Em. 3.400.000; L. 10.500; V. Gl. 0,92; N. 44, E. 1; B. 3; Lp. 20; Lm 12; Lg. 4; M. 11,5; Fp. 2,5. Metamielociti neut. 1,5, Metamielociti eos. 0,5 %. Accanto a globuli rossi normali si notano numerosi macrociti, microciti ed elementi a pera, a racchetta, a clava, a barca; intensa poichilocitosi e discreta policromatofilia: alcuni elementi con nucleo picnotico, alcuni con corpo di Jolly, qualche eritroblasto basofilo; eritrociti policromatofili a punteggiatura basofila (v. Fig. n. 1). Midollo osseo: colore intensamente rosso; consistenza notevolmente diminuita sì che si lascia facilmente spappolare. Aspetto istologico di midollo eritroblastico e linfatico: preponderanza dei normoblasti. Numero cospicuo dei grossi elementi della serie linfatica. Megacariociti pressochè normali. Diminuzione degli elementi midollari granulosi.

Coniglio n. 5. — Esame preventivo: Hb 73; E. 4.480.000; L. 8.300; V. Gl. 0,81; N. 72; E. 2; B. 1; L. 16; M. 9 %.

16 luglio 1936: Peso Kg. 2.350; prima iniezione di gr. 0,23.

21 luglio 1936: Peso Kg. 2.470; seconda iniezione di gr. 0,25.

26 luglio 1936: Peso Kg. 2,520; terza iniezione di gr. 0,25.

31 luglio 1936: Peso Kg. 2,540; quarta iniezione di gr. 0,24.

5 agosto: 1936: Peso Kg. 2,400; quinta iniezione di gr. 0,24.

10 agosto 1936: Peso Kg. 2,300; Hb 68; Em. 4.320.000; L. 8.100; V. Gl. 0,79; N. 51; E. 1; B. 1; Lp. 18; Lm. 8; Lg. 4; N. 10; Fp. 4; Metamielociti neut. 1; metamielociti

eosinofili 2 %. Macrocitosi, Microcitosi, Anisocromia (v. Fig. n. 1). Midollo osseo: rosso, iperfunzionante, facilmente spappolabile. Tuttavia l'iperemia è minore, e la consistenza maggiore che nel precedente. Esame istologico: aumento dei normablasti, degli altri elementi linfatici, di quelli a granulazioni eosinofile.

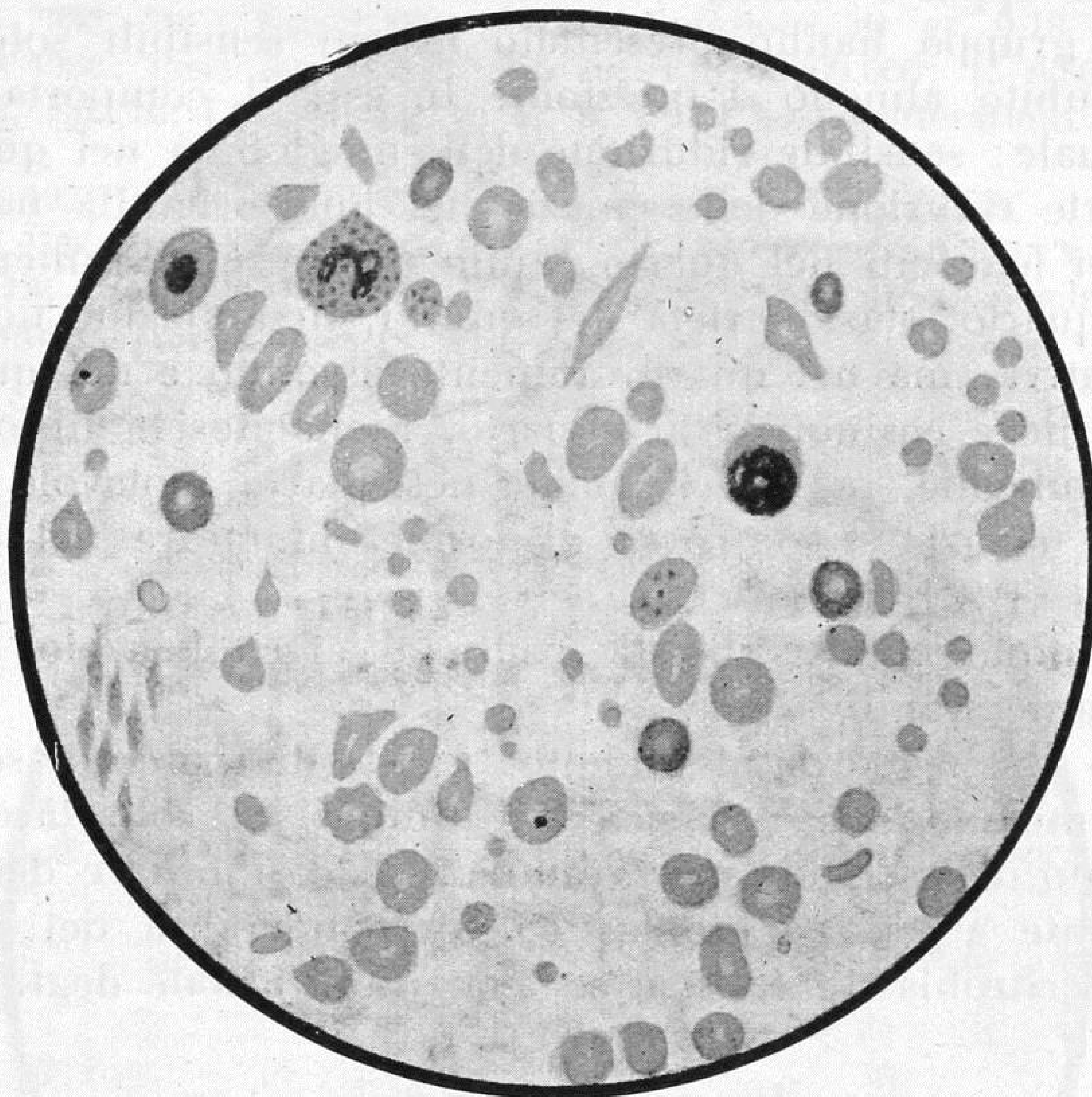


FIG. 1. — Coniglio n. 4 dopo 4 iniezioni.

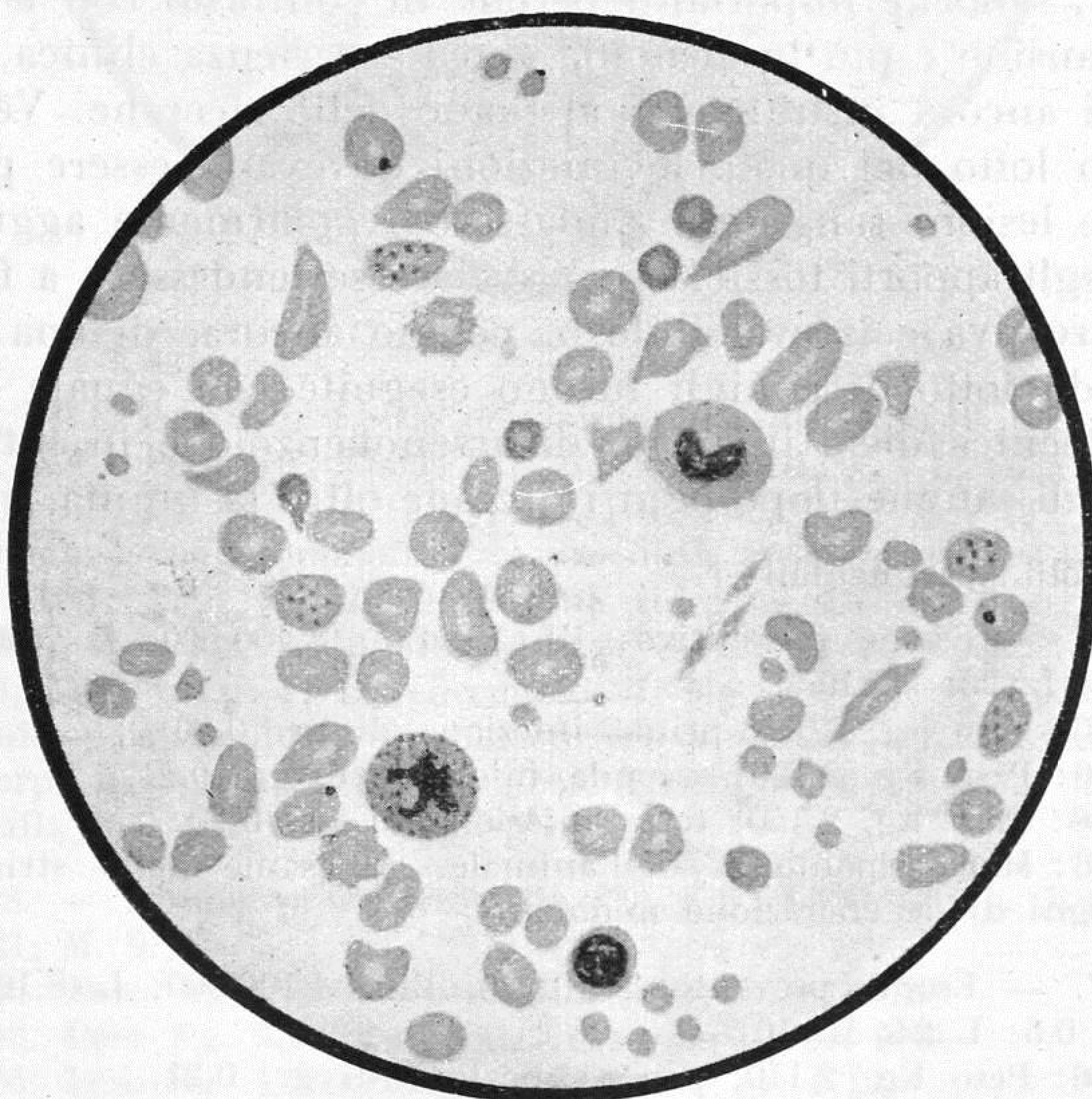


FIG. 2. — Coniglio n. 5 dopo 5 iniezioni.

Questa prima serie di esperienze dimostrerebbe che iniezioni di quantità di arsenobenzolo un po' inferiori alla metà della dose letale possono provocare alterazioni varie a carico delle serie rossa e bianca, contenute entro limiti modesti, senza caratteri distintivi da quelle a base tossica-generica.

Sembra che, contrariamente a quanto è stato affermato, sia necessario un certo carico tossico e, fatta salva la possibilità di anomale reazioni individuali alle prime somministrazioni, di regola le lesioni compaiono col succedersi degli apporti tossici.

In questo gruppo hanno presentato lesioni sensibili solo gli animali che avevano subito almeno 4 iniezioni. In essi il comportamento non è stato bensì uguale: sensibile riduzione dell'emoglobina nel quarto, minima nel quinto; forte riduzione delle emazie nel quarto, nulla nel quinto; aumento forte dei leucociti nel quarto, nullo nel quinto; aumento del valore globulare nel quarto, stazionarietà nel quinto; in ambedue notevole granulocitopenia relativa, ma nel quarto aumento assoluto e nel quinto diminuzione assoluta; lieve eosinofilia nel quarto, monocitosi e linfocitosi relativa e assoluta in ambedue, ma specialmente nel quarto, notevole reazione neoformativa delle emazie e comparsa di forme immature nel quarto e non nel quinto.

Appare dunque chiaro che di fronte all'arsenobenzolo ogni soggetto risponde in maniera individuale.

Per quello che riguarda il midollo, i fatti di iperemia sono precoci e lentamente aumentano. La consistenza diminuisce solo tardivamente. Si notano: aumento delle cellule con granulazioni eosinofile e dei normoblasti; solo tardivamente aspetto eritroblastico (preponderanza dei normoblasti e abbondanti proeritroblasti), e linfatico, con diminuzione degli elementi granulosi neutrofili.

II^a serie di ricerche.

Questi dati, sebbene importanti perchè in contrasto con le ricerche sperimentali del Jausion e più in armonia con l'esperienza clinica, dovevano essere considerati ancora insufficienti al piano delle ricerche. Venne così istituito un nuovo lotto nel quale le iniezioni dovevano essere proseguite per constatare se le lesioni sanguigne andassero regolarmente aggravandosi con il succedersi degli apporti tossici e per svelare se tendessero a fatti di aplasia midollare progressiva e irreversibile o, peggio ancora, di ana e metaplasia. Così nel secondo lotto di conigli furono eseguite con eguale ritmo, uguali dosi e uguale tecnica dieci iniezioni di arsenobenzolo e in tutti furono eseguiti gli esami di sangue dopo ogni iniezione oltre la quinta.

Ecco i protocolli sperimentali:

Coniglio n. 6. — Esame preventivo: Hb 79; Em. 4.400.000; L. 7.500; V. Gl. 0,89; N. 64; E. 2; B. 1; L. 23; M. 10 %.

13 agosto 1936: Peso Kg. 2,065; prima iniezione di gr. 0,20.

18 agosto 1936: Peso Kg. 2.120; seconda iniezione di gr. 0,21.

23 agosto 1936: Peso Kg. 2,150; terza iniezione di gr. 0,20.

24 agosto 1936: Morte spontanea dell'animale. All'esame dello striscio di midollo non si notano segni di degenerazione midollare.

Coniglio n. 7. — Esame preventivo: Hb 70; Em. 4.100.000; L. 8.100; V. Gl. 0,85; N. 63; E. 2,5; B. 0,5; L. 24; M. 10 %.

13 agosto 1936: Peso Kg. 2,110; prima iniezione di gr. 0,21.

18 agosto 1936: Peso Kg. 2,180; seconda iniezione di gr. 0,22.

23 agosto 1936: Peso Kg. 1,890; terza iniezione di gr. 0,19.

28 agosto 1936: Peso Kg. 1,870; quarta iniezione di gr. 0,18.

2 settembre 1936: Peso Kg. 1,880; quinta iniezione di gr. 0,19.

7 settembre 1937: Peso Kg. 1,850; Hb 85; Em. 5.100.000; L. 9.400; V. Gl. 0,84; N. 55; E. 2; B. 1; Lp. 12; Lm. 9; Lg. 3; M. 14; Fp. 4 %. Modiche alterazioni dei globuli rossi.

7 settembre 1936: Peso Kg. 1,870; sesta iniezione gr. 0,18.

12 settembre 1936: Peso Kg. 1,850; Hb 66; Em. 4.200.000; L. 7.500; V. Gl. 0,88; N. 51; E. 2; B. 1; Lp. 18; Lm. 7; Lg. 2; M. 16; Fp. 3 %. Lesioni degli elementi della serie rossa più nette che in precedenza. Anisocromia. Modica policromatofilia.

12 settembre 1936: Peso Kg. 1,860; settima iniezione di gr. 0,18.

17 settembre 1936: Peso Kg. 1,850; Hb 70; Em. 4.000.000; L. 6.800; V. Gl. 0,87; N. 42; E. 2; B. 1; Lp. 16; Lm. 16; Lg. 3; M. 9; Fp. 1 %. Le alterazioni dei globuli rossi sono immutate.

17 settembre 1936: Peso Kg. 1,850; ottava iniezione di gr. 0,19.

21 settembre 1936: Peso Kg. 1,860; Hb 76; E. 4.080.000; L. 6.300; V. Gl. 0,90; N. 52; E. 4; B. 1; Lp. 13; Lm. 13; Mp. 7; Mg 8; Fp. 2 %. Anisocitosi, poichilocitosi, policromatofilia. Macrocitosi e microcitosi (v. Fig. n. 3).

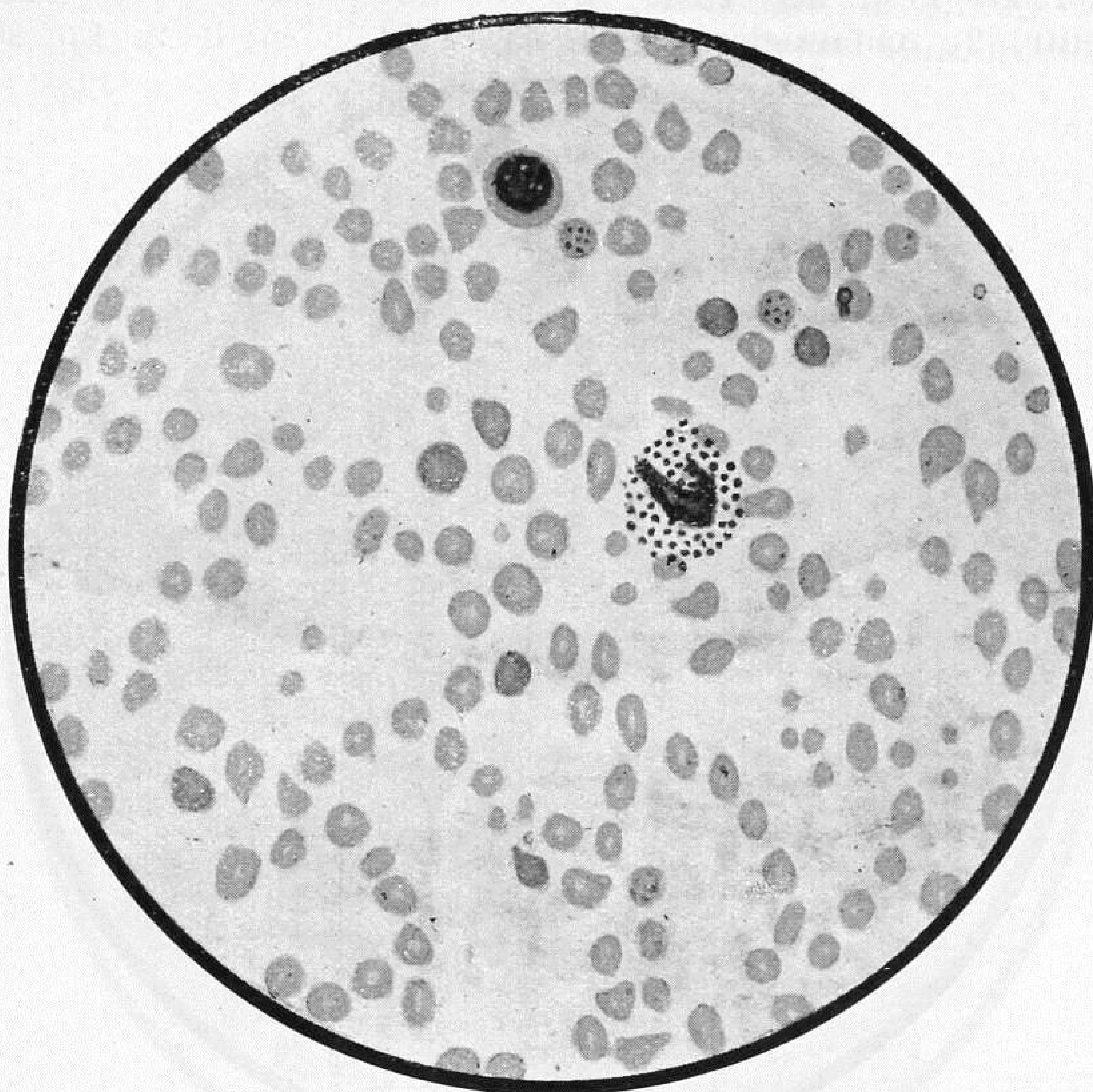


Fig. 3. — Coniglio n. 7 dopo 8 iniezioni.

22 settembre 1936: Peso Kg. 1,860; nona iniezione di gr. 0,19.

26 settembre 1936: Peso Kg. 2.030, Hb 76; Em. 4.150.000; L. 6.200; V. Gl. 0,91; N. 47; E. 2; B. 1; Lp. 14; Lm 18; Lg. 1; L. leucocitoidi 1; Mg. 12; Mp. 2; Fp. 2 %. Microcitosi, macrocitosi, policromatofilia. Anisocitosi, poichilocitosi. Oligocromia.

27 settembre 1936: Peso Kg. 2.050; decima iniezione di gr. 0,20.

1º ottobre 1936: Peso Kg. 2,010; Hb. 74; Em. 4.100.000; L. 5.600; V. Gl. 0,87; N. 56; E. 9; B. 1; Lp. 9; Lm. 8; Lg. 1; L. leucocitoidi 1; Mg. 10; Mp. 3; Fp. 2 %. Intensa policromatofilia. Aniso-poichilocitosi, eritroblasti ortocromatici con nucleo picnotico, globuli rossi con corpi di Jolly, anelli di Cabot. I risultati dell'esame del midollo osseo vengono riferiti alla fine per tutto il gruppo.

Coniglio n. 8. — Esame preventivo: Hb 78; Em. 4.500.000; L. 7.800; V. Gl. 0,86; N. 67; E. 3; Ll. 21; M. 9 %.

13 agosto 1936: Peso Kg. 2,050; prima iniezione di gr. 0,20.

18 agosto 1936: Peso Kg. 1,930; seconda iniezione di gr. 0,19.

23 agosto 1936: Peso Kg. 1,950; terza iniezione di gr. 0,19.

28 agosto 1936: Peso Kg. 1,980; quarta iniezione di gr. 0,20.

2 settembre 1936: Peso Kg. 1,810; quinta iniezione di gr. 0,18

7 settembre 1936: Peso Kg. 1,800; Hb 86; Em. 5.100.000; L. 8.400; V. Gl. 0,84; N. 50; E. 3; Lp. 13; Lm. 9; Lg. 4; M. 14; Fp. 7 %. Intensa anisocitosi, poichilocitosi, ipocromia. Globuli rossi a foggia varia; policromatofilia. Macrocitosi e microcitosi.

7 settembre 1936: Peso Kg. 1,800; sesta iniezione di gr. 0,18.

12 settembre 1936: Peso Kg. 1,850; Hb 63; Em. 4.800.000; L. 7.900; V. Gl. 0,81; N.

52; E. 2; B. 1; Lp. 22; Lm. 6; Lg. 1; M. 15; Fp. 1 %. Anisocitosi e poichilocitosi intensa; numerosi policromatofili; macrocitosi, microcitosi; globuli rossi con punteggiatura basofila.

12 settembre 1936: Peso Kg. 1,850; settima iniezione di gr. 0,19.

16 sttembre 1936: Peso Kg. 1,890; Hb. 74; Em. 4.100.000; L. 7.200; V. Gl. 0,90; N. 45; E. 2; B. 1; Lp. 21; Lm. 13; Lg. 1; M. 15; Fp. 2 %. Anisocitosi, poichilocitosi, macro-microcitosi.

17 settembre 1936: Peso Kg 1,890; ottava iniezione di gr. 0,18.

21 settembre 1936: Peso Kg. 1,840; Hb 74; Em. 3.900.000; L. 5.700; V. Gl. 0,90; N. 56; E. 3; B. 1; Lm. 3; Lg. 1; Lp. 23; M. 11; Fp. 2 %. Intensissima policromatofilia, anisocitosi, poichilocitosi; tendenza alla macrocitosi.

22 settembre 1936: Peso Kg. 1,840; nona iniezione di gr. 0,19.

26 settembre 1936: Peso Kg. 2,030; Hb 76; Em. 3.800.000; L. 6.100; V. Gl. 0,97; metamielociti neutr. 2; metamielociti bas. 1; N. 52; E. 5; B. 2; Lp. 20; Lm. 7; M. 8;

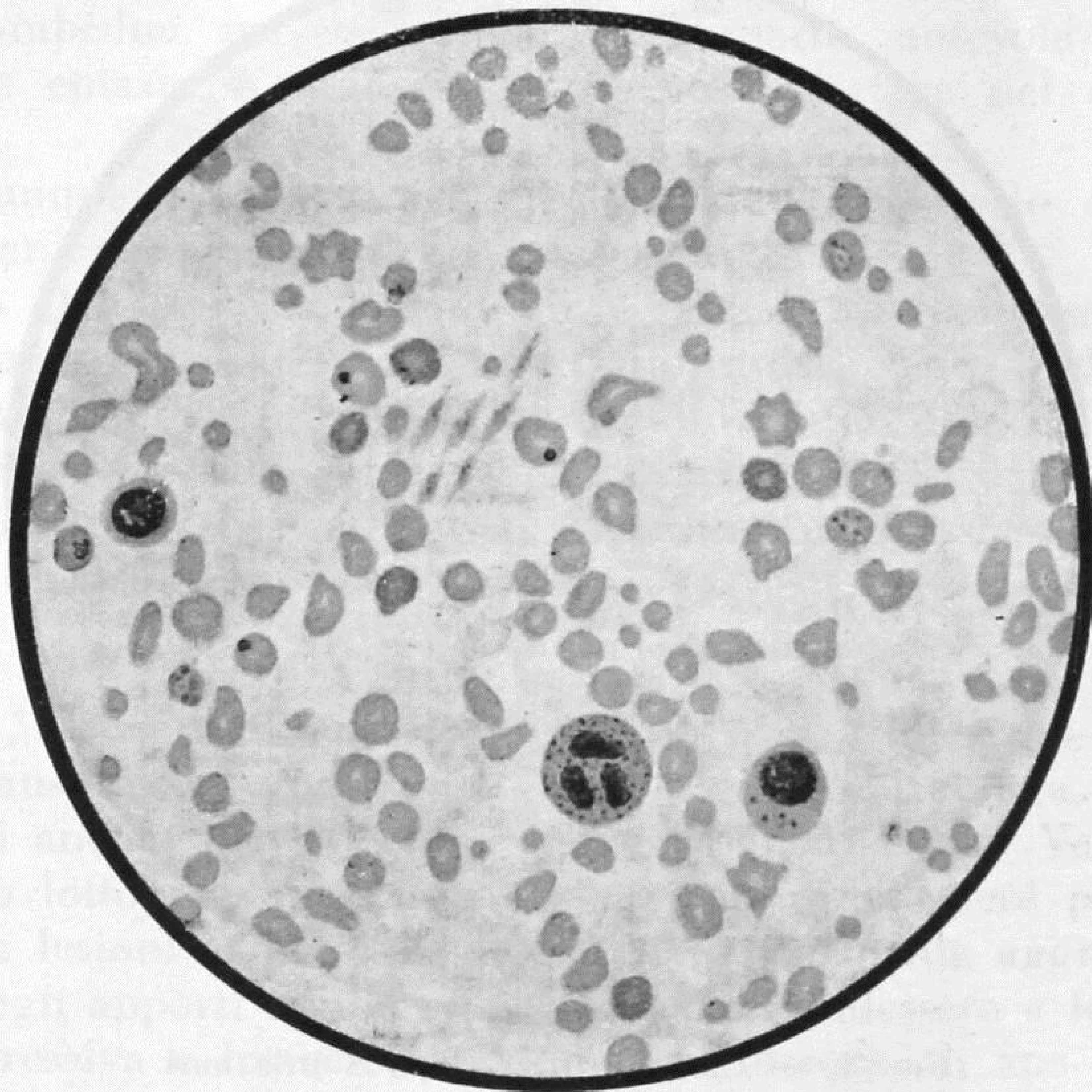


Fig. 4. — Coniglio n. 8 dopo 10 iniezioni.

Fp. 3 %. Aniso-poichilocitosi. Policromatofilia intensa. Abbondanti globuli rossi con punteggiatura basofila. Microcitosi, macrocitosi; globuli rossi con corpo di Jolly.

27 settembre 1936: Peso Kg. 2,030; decima iniezione di gr. 0,20.

1° ottobre 1936: Peso Kg. 1,970; Hb 72; Em. 3.850.000; L. 5.800; V. Gl. 0,94; N. 49; E. 3; P. 1; Lp. 22; Lm. 6; Lg. 1; Mp. 3; Mg. 7; Fp. 5; metamielociti neut. 2; metamielociti eos. 1 %. Lesioni identiche alle precedenti, ma leggermente più spiccata la macrocitosi (v. fig. n. 4).

Coniglio n. 9. — Esame preventivo: Hb 75; Em. 4.300.000; L. 7.100; V. Gl. 0,87; N. 66; E. 1; B. 1; L. 11; M. 21 %.

18 agosto 1936: Peso Kg. 2,410; prima iniezione di gr. 0,24.

22 agosto 1936: Peso Kg. 2,300; seconda iniezione di gr. 0,23.

27 agosto 1936: Peso Kg. 2,290; terza iniezione di gr. 0,23.

2 settembre 1936: Peso Kg. 2,325; quarta iniezione di gr. 0,23.

7 settembre 1936: Peso Kg. 2.320; quinta iniezione di gr. 0,23.

11 settembre 1936: Peso Kg. 2,330; Hb 54; Em. 2.900.000; L. 8.600; V. Gl. 0,93; N. 52; E. 2; B. 1; Lp. 22; Lm. 4; Lg. 1; M. 15; Fp. 3 %, poichilocitosi, anisocitosi, policromatofilia, tendenza alla macrocitosi.

12 settembre 1936: Peso Kg. 2,325; sesta iniezione di gr. 0,23.

16 settembre 1936: Peso Kg. 2,320; Hb. 58; Em. 3.200.000; L. 7.550; V. Gl. 0,90; N. 46; E. 3; B. 1; Lp. 24; Lm. 6; Lg. 3; M. 17 %. Alterazioni leggermente diminuite d'intensità (v. fig. n. 5).

17 settembre 1936: Peso Kg. 2,320; settima iniezione di gr. 0,23.

21 settembre 1936: Peso Kg. 2,470; Hb 68; Em. 4.100.000; L. 7.700; V. Gl. 0,82; N. 51; E. 4; B. 2; Lp. 22; Lm. 6; Lg. 1; M. 12. Fp. 2 %. Policromatofilia, anisocitosi, poichilocitosi.

22 settembre 1936: Peso Kg. 2,470; ottava iniezione di gr. 0,25.

26 settembre 1936: Peso Kg. 2,550; Hb 80; Em. 4.500.000; L. 6.500; V. Gl. 0,88; N. 53; E. 2; B. 1; Lp. 23; Lm. 5; Lp. 1; M. 11; Mp. 2; Fp. 2 %. Policromatofilia, microcitosi; poichilocitosi; scarse alterazioni di forma.

27 settembre 1936: Peso Kg. 2,550; nona iniezione di gr. 0,25.

1° ottobre 1936: Peso Kg. 2.810; Hb 78; Em. 4.300.000; L 5.500; V. Gl. 0,90; N. 49; E. 3; B. 1; Lp. 19; Lm. 8; Lg. 2; M. 14; Fp. 4 %. Alterazioni immutate.

2 settembre 1936: Peso Kg. 2,810; decima iniezione di gr. 0,28.

6 ottobre 1936: Peso Kg. 2,710; Hb 88; Em. 4.800.000; L. 6.700; V. Gl. 0,91; N. 49; E. 4; B. 1; Lp. 18; Lm. 11; Lg. 2; M. 12; Fp. 3 %. Intensa aniso-microcitosi. Policromatofilia; eritrociti policromatofili con punteggiatura basofila.



Fig. 5. — Coniglio n. 9 dopo 6 iniezioni.

Coniglio n. 10 — Esame preventivo: Hb 76; Em. 4.500.000; L. 7.400; V. Gl. 0,84; N. 68; E. 3; N. 19; M. 10 %.

18 agosto 1936: Peso Kg. 2,050; prima iniezione di gr. 0,20.

22 agosto 1936: Peso Kg. 2,120; seconda iniezione di gr. 0,21.

27 agosto 1936: Peso Kg. 2,220; terza iniezione di gr. 0,22.

2 settembre 1936: Peso Kg. 1,990; quarta iniezione di gr. 0,20.

7 settembre 1936: Peso Kg. 1,957; quinta iniezione di gr. 0,20.

11 settembre 1936: Peso Kg. 2,090; Hb. 68; Em. 4.200.000; L. 7.900; V. Gl. 0,80; N. 58; E. 2; B. 1; Lp. 23; Lm. 3; Lg. 1; M. 11; Fp. 1 %. Intense anisocitosi e poichilocitosi; policromatofilia; macrocitosi e microcitosi abbastanza spiccate (v. fig. n. 6).

12 settembre 1936: Peso Kg. 2,090; sesta iniezione di gr. 0,21.

16 settembre 1936: Peso Kg. 1,990; Hb. 68; Em. 4.800.000; L. 6,500; V. Gl. 0,70; N. 46; E. 3; B. 1; Lp. 21; Lm. 9; Lg. 3; M. 14; Fp. 3 %. Alterazioni in leggera diminuzione; però si nota spiccata macrocitosi.

17 settembre 1936: Peso Kg. 1,990; settima iniezione di gr. 0,20.

21 settembre 1936: Peso Kg. 2,140; Hb. 70; Em. 4.900.000; L. 6.400; V. Gl. 0,71; N. 43; E. 4; B. 1; Lp. 22; Lm. 5; Lg. 1; L. leucocitoidi 1; M. 18; Fp. 5 %. Anisocitosi di modico grado; scarse alterazioni dei globuli rossi. Lieve policromatofilia.

22 settembre 1936: Peso Kg. 2,140; ottava iniezione di gr. 0,21.

26 settembre 1936: Peso Kg. 2,350; Hb. 78; Em. 5.000.000; L. 6.400; V. Gl. 0,78;

N. 46; E. 2; B. 1; Lp. 24; Lm. 11; L. leucocitoidi 3; M. 10; Fp. 1 %. Le alterazioni di forma sono di poco aumentate: mentre ciò che spicca è la presenza di numerosissimi macrociti, molti dei quali policromatofili. Poichilocitosi. Compaiono alcuni globuli rossi con punteggiatura basofila.

27 settembre 1936: Peso Kg. 2,350; nona iniezione di gr. 0,23.

1° ottobre 1936: Peso Kg. 2,410; Hb 78; Em 4,800.000; L. 6.500; V. Gl. 0,81; N. 47; E. 2; B. 1; Lp. 19; Lm. 16; Lg. 2; M. 11; Fp. 2 %. Persiste intensa policromatofilia, mentre è leggermente diminuita la macrocitosi. Globuli rossi policromatofili a punteggiatura basofila. Corpi di Jolly. Aniso-poichilocitosi.

2 ottobre 1936: Peso Kg.: 2,410; decima iniezione di gr. 0,24.

6 ottobre 1936: Peso Kg. 2,390; Hb 78; Em. 4.100.000; L. 4.800; V. Gl. 0,95; N. 44; E. 5; B. 1; Lp. 21; Lm. 12; Lg. 1; M. 10; Mp. 4; Fp. 2 %. Intensissima policromatofilia, specialmente a carico dei macrociti. Globuli rossi con punteggiatura basofila; aniso-micro-macrocitosi. Poichilocitosi (v. fig. n. 6).

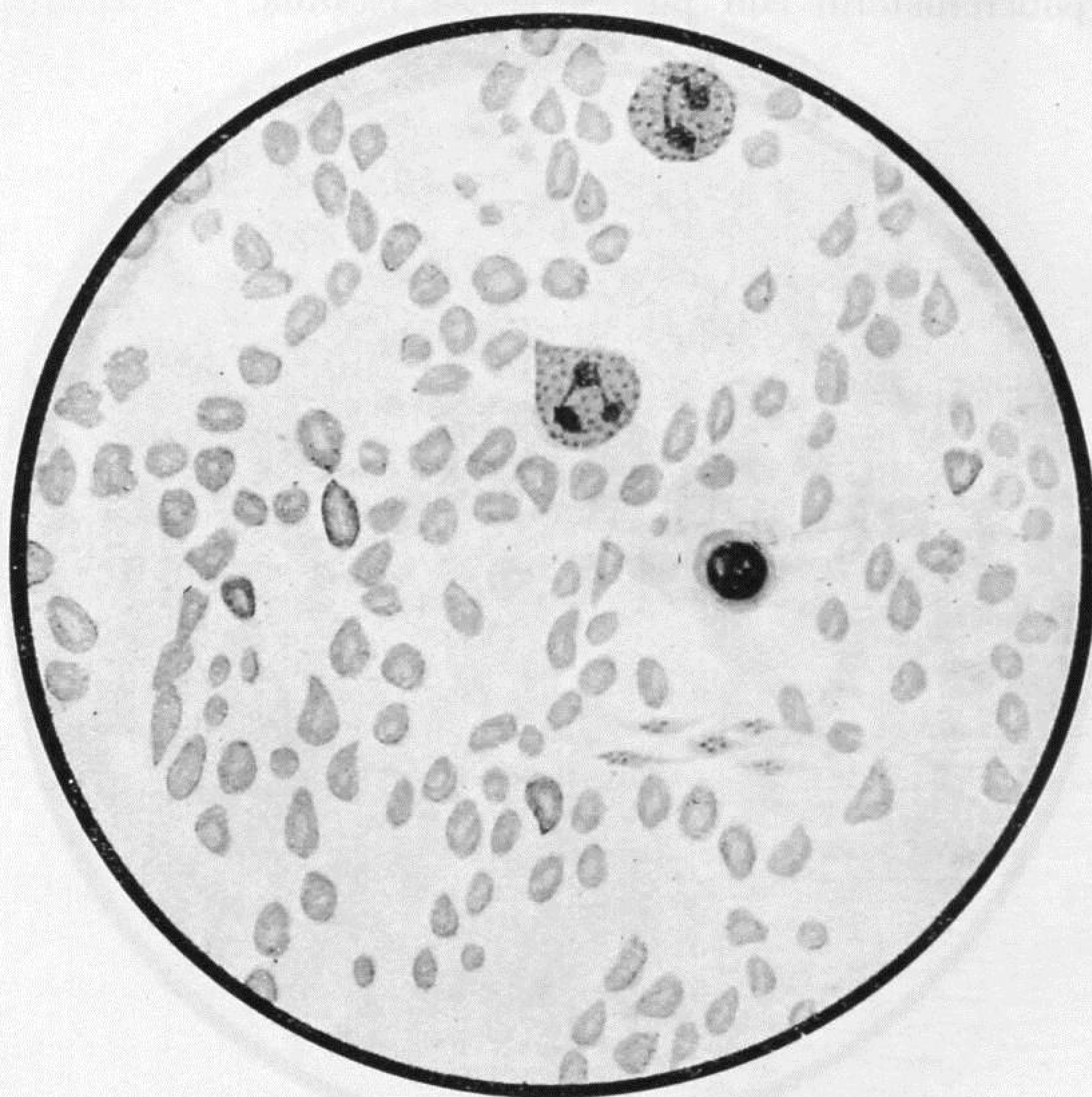


Fig. 6. — Coniglio n. 10 dopo 5 iniezioni.

Coniglio n. 11. — Esame preventivo: Hb 82; Em. 4.500.000; L. 7.400; V. Gl. 0.90; N. 67; E. 1; B. 1; L. 20; M. 11.

27 agosto 1936: Peso Kg. 2,170; prima iniezione di gr. 0,22.

2 settembre 1936: Peso Kg. 2.165: seconda iniezione di gr. 0,21.

7 settembre 1936: Peso Kg. 2,190: terza iniezione di gr. 0,22.

12 settembre 1936: Peso Kg. 2,320; quarta iniezione di gr. 0,23.

21 settembre 1936: Peso Kg. 2,220; Hb 75; Em. 4.800.000; L. 6.900; V. Gl. 0,77;

17 settembre 1936: Peso Kg. 2,160; quinta iniezione di gr. 0,21.

N. 42; E. 5; B. 1; Lp. 30; Lm. 8; M. 13; Fp. 1 %. Intense poichilocitosi e microcitosi; spiccatissima policromatofilia, anisocitosi

22 settembre 1936: Peso Kg.: 2,220; sesta iniezione di gr. 0,22.

26 settembre 1936: Peso Kg. 2.380; Hb 70; Em. 3.800.000; L. 6.500; V. Gl. 0,91; N. 55; E. 3; B. 1; Lp. 23; Lm. 9; Lg. 1; L. leucocitoidi 3; M. 11; Mp. 2; Fp. 2 %. Anisocitosi, poichilocitosi. Intensissima policromatofilia. Anisocromia, microcitosi.

27 settembre 1936: Peso Kg. 2,380; settima iniezione di gr. 0,24.

1° ottobre 1936: Peso Kg. 2,470 Hb 70; Em. 3.700.000, L. 6.500; V. Gl. 0,94; N. 45; E. 2; B. 1; Lp. 20; Lm. 16; Lg. 5; M. 9; Fp. 2 %. Alterazioni immutate con presenza di globuli rossi policromatofili con punteggiatura basofila.

2 ottobre 1936: Peso Kg. 2,470; ottava iniezione di gr. 0,25.

6 ottobre 1936: Peso Kg. 2.350; Hb 58; Em. 3.400.000; L. 6.400; V. Gl. 0,86; N. 37;

E. 5; B. 1; Lp. 27; Lm. 8; Lg. 3; L. leucocitoidi 2; M. 13; Fp. 4 %. Modiche aniso-poichilocitosi. Microcitosi, macrocitosi. Liebe policromatofilia.

7 ottobre 1936: Peso Kg. 2,350; nona iniezione di gr. 0,23.

11 ottobre 1936: Peso Kg. 2,600; Hb 68; Em. 4.000.000; L. 5.100; V. Gl. 0,85; N. 46; E. 2; B. 1; Lp. 18; Lm. 16; Mg. 8; M. 7; Fp. 2 %. Alterazioni immutate (v. fig. n. 7).

12 ottobre 1936: Peso Kg. 2,600; decima iniezione di gr. 0,26.

16 ottobre 1936: Peso Kg. 2,480; Hb 70; Em. 4.100.000; L. 5.800; V. Gl. 0,82; N. 47; E. 3; B. 1; Lp. 17; Lm. 13; Lg. 5; M. 11; Fp. 3 %. Policromatofilia; globuli rossi con punteggiatura basofila. Scarse modificazioni di forma.

Esame del midollo osseo (su striscii e sezioni): Esame macroscopico: In tutti gli esemplari iperemia notevole, consistenza molliccia; in altre parole un midollo iperfunzionante per eritropoiesi spiccata.

Esame istologico: sempre evidente congestione in accordo con gli esami istologici; aspetto di un midollo eritroblastico in cui erano in maggioranza normoblasti e i loro

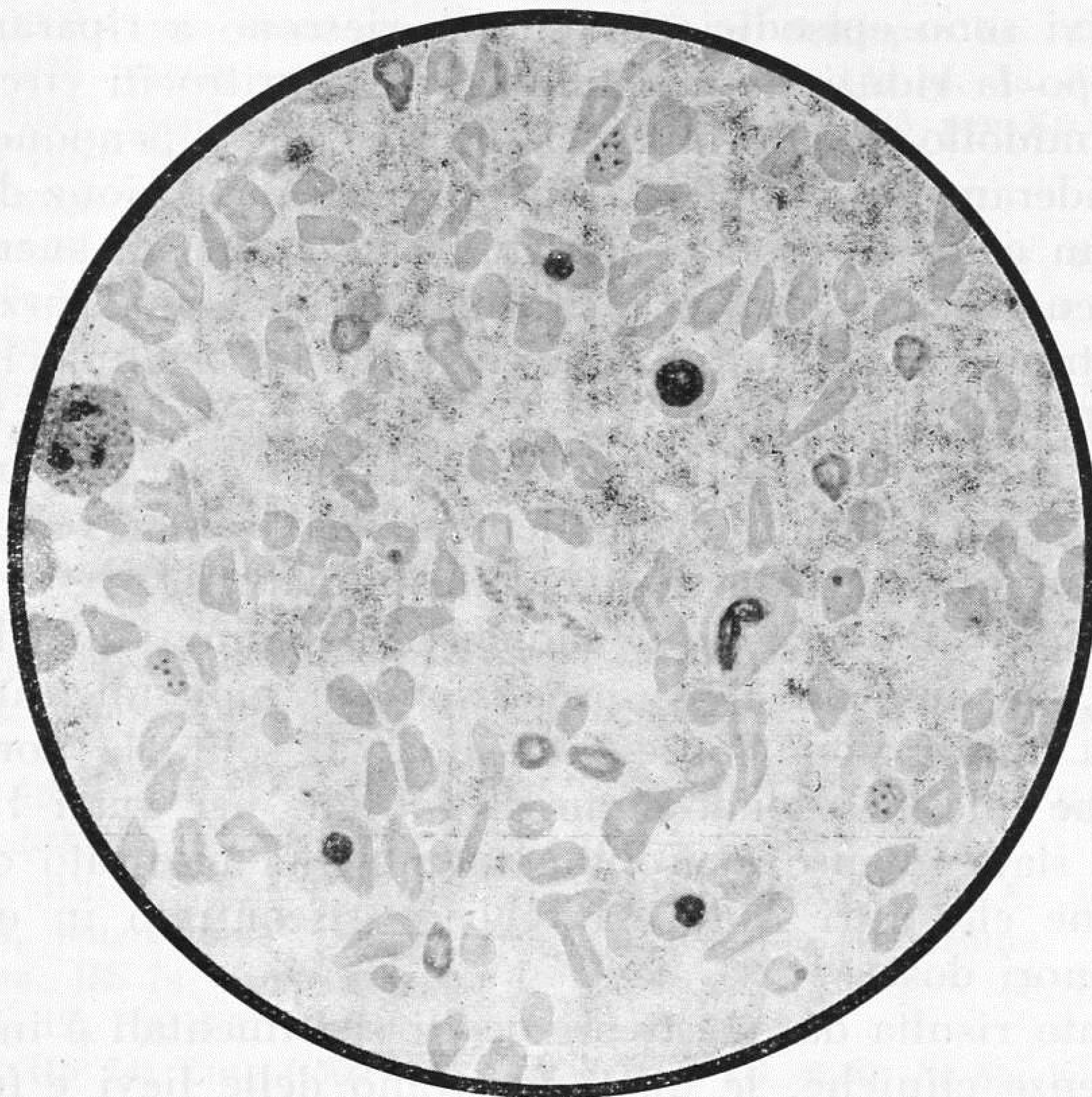


Fig. 7. — Coniglio n. 11 dopo 9 iniezioni.

diretti progenitori gli eritroblasti policromatofili e basofili e i megaloblasti, numero cospicuo di linfociti e monociti; della serie granulocitica i rappresentanti quasi esclusivi furono gli eosinofili. Lieve aumento percentuale dei basofili senza corrispondenza negli esami ematologici.

Nessuna alterazione quantitativa e qualitativa dei megacariociti e degli elementi giovani delle serie rossa e bianca.

I risultati sperimentali ottenuti in questo secondo lotto sono assai uguali nei diversi animali, salvo, s'intende, alcune differenze di dettaglio, perchè permettano alcune conclusioni che vengono qui schematicamente elencate, riserbando alle conclusioni generali alcuni sviluppi:

a) L'emoglobina tende a diminuire lievemente.

b) Il numero delle emazie presenta delle brusche diminuzioni, anche intense, susseguite da rapide riprese, pur seguitando uguale, per quantità e per ritmo, l'apporto di arsenobenzolo. In una prima fase si può notare un modico aumento del numero.

c) I leucociti tendono a diminuire pur senza scendere a valori bassi.

d) Il valore globulare ha in generale tendenza ad aumentare allorquando il numero delle emazie discende.

e) I granulociti neutrofili presentano netta e generale diminuzione, relativa e assoluta, ma non mai molto grave, e sempre prontamente riparabile.

f) I granulociti eosinofili tendono a modico aumento.

g) I granulociti basofili rimangono praticamente invariati.

h) I linfociti ed i mononucleati hanno netto aumento relativo, e anche, sebbene di gran lunga minore, assoluto; tale aumento non è progressivo, nè tanto meno continuo, chè, anzi, è spesso interrotto da chiare discese verso la norma.

i) A carico della serie rossa compaiono netti segni di reazione eritropoietica, più o meno chiari secondo gli animali, ma non tumultuosa e grave, essendo ben poco immature le forme giovani che entrano in circolo. Anche tali fatti reattivi sono episodici: facilmente riescono a riparare alle perdite; compaiono dopo la riduzione del numero degli eritrociti circolanti, l'esame istologico del midollo e della milza ci informa che dipendono non tanto da transitorio assideramento midollare, quanto dalla distruzione di emazie circolanti. In nessun caso si è notato una sindrome a tipo di anemia perniciosa.

l) L'arsenobenzolo induce anche nel coniglio una parziale, e nei nostri animali transitoria, diminuzione dell'attività granulocitopoietica, ma senza provocare lesioni midollari gravi e durevoli. A questa fase ipoplastica segue (l'esame istologico del midollo ce ne dà la conferma) una fase reattiva iperproduttiva, con aumento degli elementi nel sangue circolante e comparsa di rarissime forme sulla soglia della immaturità.

m) Accanto alla ipogranulocitopoiesi avremmo qualche volta, e in modico grado, un aumento della produzione di mononucleati e linfociti, e raramente una diminuzione, pure lievissima; di solito la normalità.

n) Anche questo secondo lotto di conigli, nei quali l'apporto di arsenobenzolo è stato intenso e prolungato, non ha mostrato quelle gravi lesioni sanguigne che altri Autori avrebbero riscontrato in ogni animale e con molto minori dosi.

o) Quanto risulta da questi protocolli sperimentali è in pieno accordo con le occorrenze cliniche, le quali mostrano delle lievi e fugaci forme di anemia tossica e soltanto in eccezionalissimi casi delle lesioni ematiche gravi. Non va infine dimenticato che nei luetici in fase recente setticemica la cura specifica porta a un rapido ritorno alla norma della crasi sanguigna.

III[a] SERIE DI RICERCHE.

Non avendo trovato nelle esperienze fin qui condotte la riprova di quanto era stato osservato da altri Autori e radicandosi sempre più il concetto che eventuali lesioni sanguigne di una certa entità dipendano da concause ancora ignote, e specie da una particolare disposizione dell'individuo, le ricerche sono state proseguite su un più numeroso lotto di animali, e cioè su trenta cavie.

In questo gruppo possiamo distinguere due fasi diverse: in un primo tempo è stata iniettata una dose sub-letale per portare al massimo la causa tossica; in secondo tempo la dose è stata ridotta negli animali sopravvissuti, dato che non era stata notata alcuna diversità da quanto era avvenuto nei due precedenti lotti.

Riferisco i protocolli sperimentali.

14 agosto 1936: prima iniezione a tutti gli animali della dose di gr. 0,10 per Kg. di peso.

19 agosto 1936: seconda iniezione della dose di gr. 0,10 per Kg. di peso.

19 agosto 1936: morte spontanea della cavia n. 1.

21 agosto 1936: morte spontanea delle cavie n. 2, 3, 4.

Esame di sangue della cavia n. 2 (*pre mortem*): Hb 76; Em 4.800.00; L. 5.800; V. Gl. 0,78; N. 51; E. 2; Lp. 7; Lm. 13; Lg. 6; M. 15; Fp. 6 %. A carico dei globuli rossi e bianchi: nessuna alterazione istologica.

22 agosto 1936: morte spontanea della cavia n. 5.

23 agosto 1936: morte spontanea delle cavie n. 6, 7, 8.

24 agosto 1936: morte spontanea della cavia n. 9.

Esame del sangue (*pre mortem*): Hb 79: Em. 4.800.000; L. 12.500; V. Gl. 0,87; N. 67; E. 3; B. 1; Lp. 5; Lm. 11; Lg. 3; M. 10 %. Nessuna alterazione istologica delle serie rossa e bianca.

25 agosto 1936: morte della cavia n. 10.

30 agosto 1936: morte della cavia n. 11.

4 settembre 1936: terza iniezione della dose di gr. 0,05 per Kg. di peso.

6 settembre 1936: morte spontanea delle cavie n. 12, 13, 14, 15, 16.

9 settembre 1936: quarta iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

10 settembre 1936: morte spontanea delle cavie n. 17 e 18.

12 settembre 1936: esame ematologico di 4 cavie:

Primo esame: Hb 70; Em. 4.000.000; L. 6.800; V. Gl. 0,87; N. 37; E. 1; B. 1; Lp. 7; Lm. 13; Lg. 12,5; M. 22,5; Fp. 4,5; Cell. di Rieder 1,5 %. Eritrociti a palla, a pera, a racchetta; anisocromia.

Secondo esame: Hb 76; Em. 4.500.000; L. 6.400; V. Gl. 0,84; N. 51; E. 1,5; B. 1; Lp. 14; Lm. 15; Lg. 1,5; L. leucocitoidi 2; Fp. 1,5; M. 12,5 %. Anisocitosi e poichilocitosi di modico grado.

Terzo esame: Hb. 82; Em. 4.800.000; L. 7.000; V. Gl. 0,85; N. 48; E. 4; B. 1; Lp. 25; Lm. 8; Lg. 2; L. leucocitoidi 4; M. 8 %. Anisocitosi, poichilocitosi; rari elementi policromatofili. Anisocromia.

Quarto esame: Hb 85; Em. 5.100.000; L. 7.600; V. Gl. 0,83; N. 42; E. 1; Lp. 11; Lm. 25; Lg. 1; L. leucocitoidi 3; M. 13; Fp. 2; cell. di Rieder 2 %.Lieve anisocitosi e anisocromia.

14 settembre 1936: quinta iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso

16 settembre 1936: esame ematologico di tre cavie:

Primo esame: Hb. 75; Em 5.300.000; L. 5.400; V. Gl. 0,72; N. 43; E. 1; Lp. 8; Lm. 10; Lg. 15; L. leucocitoidi 1; M. 19; Fp. 3 %. Nessuna alterazione.

Secondo esame: Hb 74; Em. 4.500.000; L. 5.400; V. Gl. 0,80; N. 55; E. 1; B. 1; Lp. 5; Lm. 8; Lg. 13; M. 12; Fp. 5 %. Anisocitosi, macrocitosi.

Terzo esame: Hb 74; Em. 4.500.000; L. 7.800; V. Gl. 0,90; N. 51; E. 2; B. 1; Lp. 20; Lm. 8; Lg. 1; L. leucocitoidi 3; M. 11; Fp. 3 %. Nessuna alterazione.

19 settembre 1936: sesta iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

22 settembre, 1936: morte spontanea della cavia n. 19.

23 settembre 1936: esame di sangue della cavia n. 20: Hb 80; Em. 5.100.000; L. 6.200; V. Gl. 0,79; N. 54; E. 3; B. 1; Lp 18; Lm. 4; Lg. 1; L. leucocitoidi 2; M. 14; Fp. 3 %. Nessuna alterazione.

23 settembre 1936: esame di sangue della cavia n. 21: Hb 70; Em. 3.800.000; L. 5.100; V. Gl. 0,92; N. 52; E. 2; B. 1, Lp. 15; Lm. 13; L. leucocitoidi 2; M. 14; Fp. 1 %. Nessuna alterazione.

24 settembre 1936: settima iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

28 settembre 1936: esame di sangue della cavia n. 22: Hb 0,80; Em. 4.600.000; L. 5.100; V. Gl. 0,86; N. 43; E. 1; B. 1; Lp. 10; Lm. 13; Lg. 7; L. leucocitoidi 5; M. 14; Mp. 2; Fp. 4 %. Nessuna alterazione.

28 settembre 1936: esame di sangue della cavia n. 23: Hb 80; Em. 4.800.000; L. 6.800; V. Gl. 0,83; N. 51; E. 1; B. 3; Lp. 7; Lm. 15; Lg. 2; L. leucocitoidi 4; M. 11; Mp. 2; Fp. 4 %. Nessuna alterazione.

29 settembre 1936: ottava iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

3 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 24: Hb 88; Em. 4.700.000; L. 6.100; V. Gl. 0,93; N. 52; E. 2; B. 1; Lp. 5; Lm. 12; Lg. 9; M. 16; Fp. 3 %. Policromatofilia di grado discreto. Mancano alterazioni di forma.

3 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 25: Hb. 86; Em 4.100.000; L. 5.900; V. Gl. 0,93; N. 51; E. 3; B. 1; Lp. 8; Lm. 11; Lg. 5; M. 15; Fp. 6 %. Anisocitosi, poichilocitosi, policromatofilia intensa. Microcitosi, macrocitosi.

4 ottobre 1936: nona iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

8 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 26: Hb 70; Em. 4.050.000; L. 13.500; V. Gl. 0,87; N. 49; E. 2; Lp. 18; Lm. 7; Lg. 4; M. 17; Fp. 3 %. Policromatofilia di lieve grado: scarse alterazioni di forma.

8 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 27: Hb 72; Em 4.150.000; L. 6.600; V. Gl. 0,87; N. 57; E. 2; B. 1; Lp. 12; Lm. 8, Lg. 1; M. 16; Fp. 3 %. Nessuna alterazione.

9 ottobre 1936: decima iniezione della dose di gr. 0,025 per Kg. di peso.

14 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 28: Hb 74; Em. 4.300.000; L. 6.400; V. Gl. 0,89; N. 53; E. 2; B. 1; Lp. 18; Lm. 6; Lg. 3; M. 14; Fp. 3 % Lieve grado di policromatofilia. Non alterazioni di forma.

14 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 29: Hb. 72; Em. 4.400.000; L. 7.500; V. Gl. 0,81; N. 49; E. 3; Lp. 17; Lm. 10; Lg. 1; M. 17; Fp. 3 %. Nessuna alterazione.

14 ottobre 1936: esame di sangue della cavia n. 30: Hb 74; Em. 4.600.000; L. 7.100; V. Gl. 0,80; N. 52; E. 2; B. 1; Lp. 14; Lm. 10; Lg. 4; M. 15; Fp. 2 %. Policromatofilia e poichilocitosi di modico grado.

Esame del midollo osseo. — Primo gruppo (11 animali morti subito dopo la prima o la seconda iniezione): Esame macroscopico: I vasi sono congesti. In alcuni esemplari il midollo è perfettamente normale all'esame macroscopico; in altri invece si ha la tendenza al midollo rosso iperfunzionante con consistenza diminuita. Esame istologico: per questi animali trattati con dosi letali abbiamo lesioni che sono minime — trascurabili anzi — modica congestione vasale, minimo aumento degli elementi della serie eritroblastica e degli eosinofili; normali tutti gli altri.

Secondo gruppo (9 animali che morirono tra la seconda e la quinta iniezione): esame macroscopico: midollo abbastanza molle. Esame istologico: più intensa reazione eritroblastica, invariato il restante quadro.

Terzo gruppo (animali che sopportarono tutto il trattamento e che furono sacrificati a coppie dopo ogni iniezione oltre la quinta): Esame macroscopico: midollo iperfunzionante, rosso, molliccio, bene irrorato di sangue in tutti gli esemplari. Esame istologico: reazione eritroblastica, relativo aumento degli eosinofili, nulla a carico di tutti gli altri.

Concludendo, le alterazioni a carico del midollo si possono riassumere in: modica reazione eritroblastica, lieve reazione linfatica e pure lieve reazione eosinofila, modica sofferenza dei granulociti neutrofili.

I dati sperimentali sono di un'assoluta uniformità non solo fra gli animali di questo gruppo, ma anche con quelli dei due lotti precedenti. Non merita quindi conto di ripetere le osservazioni globali che già sono state riportate per il secondo lotto. Unica differenza è che la cavia si è mostrata con sistema emopoietico più resistente del coniglio.

Considerazioni.

A) *Azione dell'arsenobenzolo sul sangue del coniglio.*

Si è prodotta, già dalla quinta iniezione, una vera ma transitoria e leggera anemia con caratteri che, sia pure vari da animale ad animale, permettono per la loro costanza di dare un quadro completo della forma morbosa.

Solo in due animali (n. 8, 11) il numero dei globuli rossi è andato progressivamente diminuendo; in tutti gli altri esso, dopo un abbassamento iniziale quasi costante e di grado diverso, è tornato quasi alla norma, pure persistendo i caratteri di modica giovanilità delle forme globulari in grado discretamente diffuso. Forse lo stesso si sarebbe potuto osservare nel coniglio n. 4 (in cui l'esame del sangue dopo la quinta iniezione ha rivelato alterazioni diffuse degli elementi della serie rossa) se non fosse stato sacrificato, data la pronta e intensa reazione eritroblastica con immissione in circolo di forme giovani e di talune immature.

Il netto aumento del numero degli eritrociti, dopo la diminuzione iniziale, indica la pronta azione riparatrice del midollo alla diminuzione di forme in circolo.

In nessun caso si è notato tendenza alla aplasia rigenerativa.

Il valore globulare è sempre andato progressivamente aumentando, anche quando l'ipoglobulia era abbastanza intensa, per la presenza di nume-

rosi macrociti ipercromici, di microciti che, molto spesso, hanno assunto l'aspetto di veri sferociti intensamente colorati. Ciò collima perfettamente con il reperto delle anemie post-arsenobenzoliche dell'uomo, in cui il valore globulare non solo si innalza, ma può anche superare l'unità, tanto da far assumere alla forma morbosa caratteri paragonabili a quelli della anemia perniciosa come si ha anche nell'anemia sifilitica perniciosiforme.

L'aumento del valore globulare è stato anzi maggiore in tutti quei casi in cui si sono avute forti diminuzioni del numero di globuli rossi; ed è ritornato al tasso quasi normale man mano che esso numero aumentava, quando cioè si aveva l'immissione in circolo di forme normali, accompagnate da numerose forme giovani, rappresentate in gran parte dai policromatofili.

Le alterazioni morfologiche, di grado diverso da caso a caso, sono quelle che meglio ci fanno comprendere l'origine e l'evoluzione della forma morbosa. L'anisocitosi e la poichilocitosi sono state costanti raggiungendo in qualche animale (n. 4, 7, 8, 11) gradi elevati (vedi fig. 1, 4, 3, 7). Così, accanto a normociti, si sono osservati quasi sempre macrociti, microciti talora ipercromici, tal'altra ipocromici.

In qualche caso i microciti sono arrivati a dimensioni minime, mentre i macrociti non hanno mai raggiunto un volume tale da farli classificare come veri e propri gigantociti.

Le modificazioni di forma hanno presentato i caratteri comuni di tutte le anemie.

Come ho detto sopra, i policromatofili sono stati di reperto costante e abbondantissimo negli animali con maggiori alterazioni della crasi sanguigna; la loro costanza e il loro aumento, assieme alla piastrinemia normale, escludono per la serie rossa qualsiasi segno di aplasia midollare irreversibile.

Pure di osservazione frequente sono stati i globuli rossi, policromasici o no, con punteggiatura basofila; segno anche questi di irritazione midollare e di rigenerazione eritrocitaria intensa.

In due animali (n. 4, 7) l'affrettata emopoiesi ha permesso di osservare normoblasti ed eritroblasti basofili con nucleo picnotico; nel secondo i normoblasti sono stati particolarmente numerosi. Così dicasi dei corpi di Jolly e degli anelli di Cabot (molto più rari questi) che, sia pure in scarsa quantità, hanno accompagnato nella maggior parte dei casi la comparsa delle altre forme giovani e immature.

Per quanto riguarda i globuli bianchi, è da notare una diminuzione costante, sebbene non intensa, dei granulociti neutrofili; mentre gli eosinofili si può dire abbiano avuto un aumento, in qualche caso (n. 8) abbastanza importante: 9 %. Corrispondentemente alla neutropenia, si è avuta, in tutti gli animali, una linfocitosi relativa (25-40 %): sopratutto medi e grandi linfociti hanno segnato un forte aumento. In nessun animale è stata però osservata una sindrome agranulocitica, e neppure si può parlare di una vera granulocitopenia.

Si è avuta anche una monocitosi, data in gran parte da monociti normali, e in minor parte da piccoli monociti e forme di passaggio. Questa reazione monocitaria, che corrisponde in pieno a quella che si ha nelle emopatie post-arsenobenzoliche dell'uomo, è stata dunque moderata ma costante: e il reperto ci assicura sempre di più della azione elettiva che sul midollo ha portato il medicamento.

In qualche caso (n. 4, 5, 8) questa tossicità è stata più forte, e più

intensa la reazione: fatto dimostrato dalla presenza in circolo di metamielociti, specialmente neutrofili.

B) *Azione degli arsenobenzoli sul sangue della cavia.*

La dose di gr. 0,10 per Kg. di peso ne ha ucciso più di un terzo, e dopo la riduzione a metà di questa dose ne sono morte altre cinque, senza però che si possa dire se in quest'ultimo caso la morte sia dovuta alla tossicità anche della seconda dose (gr. 0,05 per Kg. di peso) o all'accumulo di arsenobenzolo.

Certo è che la intensa congestione e le emorragie puntiformi di tutti i visceri, che l'esame autoptico ha rivelato, lasciano supporre che gli animali siano morti per fatti emorragici, veri fenomeni di apoplessia, come nell'uomo.

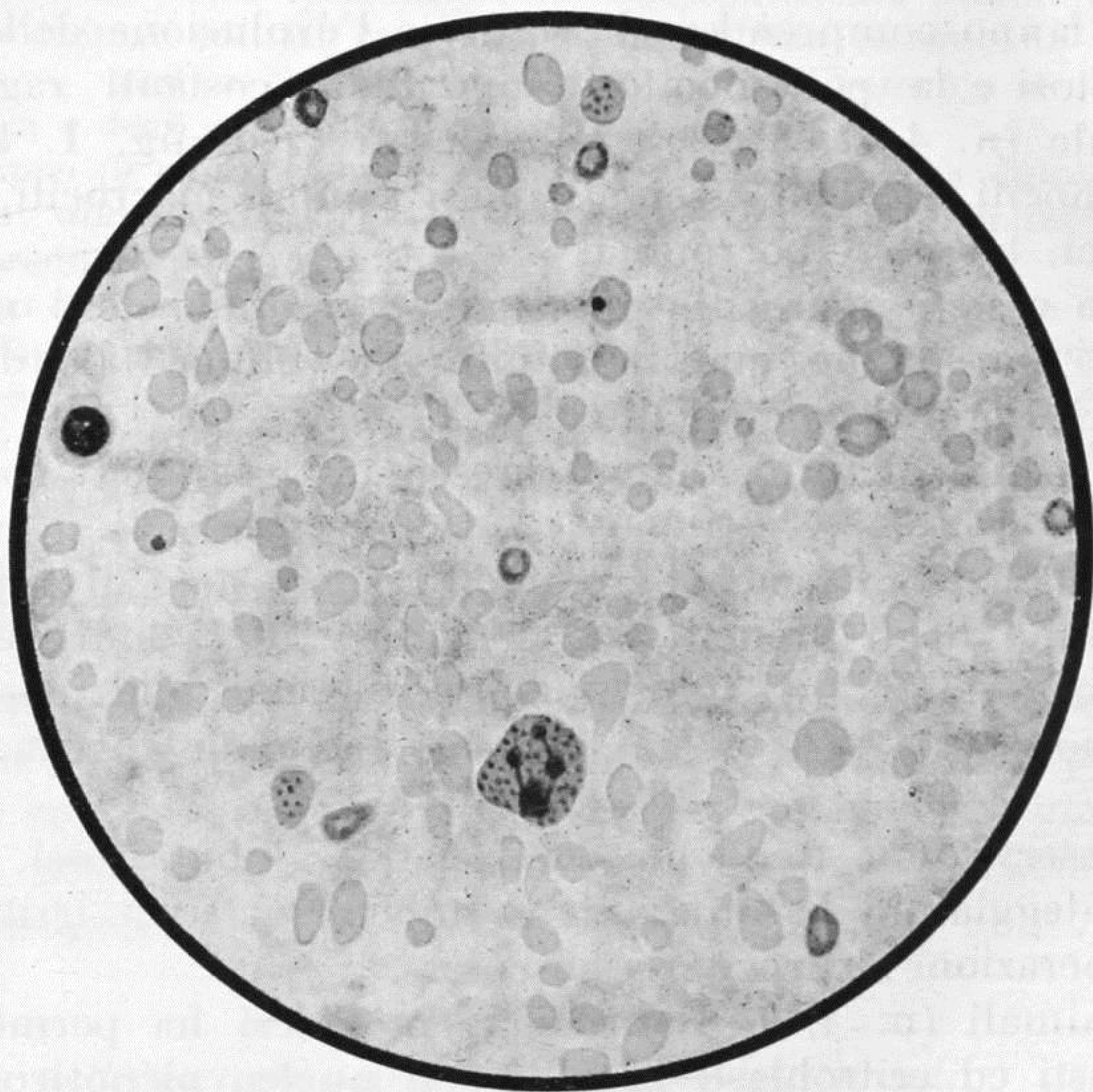


Fig. 8. — Cavia n. 25 dopo 8 iniezioni.

Per ciò che riguarda il sangue, le cavie hanno presentato una resistenza maggiore dei conigli; l'esame ematologico, infatti, ha rivelato scarse alterazioni sia della serie rossa che di quella leucocitaria. Per i globuli rossi, modiche poichilocitosi e anisocitosi e nella maggior parte dei casi alcuna modificazione di forma, volume e colore. Solo in un caso (n. 25) anisocitosi, poichilocitosi, e intensa policromatofilia sono state quelle di una vera e propria anemia (v. fig. 8).

Sembra quindi che le cavie abbiano una particolare resistenza sanguigna all'arsenobenzolo, senza che si possa dire dove e quali ne siano i fattori.

La dose che, secondo alcuni, non ha importanza nella patogenesi delle emopatie post-arsenobenzoliche, fu in un primo tempo letale; eppure l'esame del sangue di cavie poco prima della loro morte ha mostrato una emopoiesi perfettamente normale. A dosi non più letali, ma più che sufficienti per produrre fatti anemici, queste condizioni, salvo un solo caso, sono rimaste pressochè immutate.

Senza volere esagerare la portata di questi risultati si potrebbe supporre

una resistenza speciale, sistematica, degli organi emopoietici delle cavie verso l'arsenobenzolo.

Conclusioni generali.

In conigli (15) e cavie (30) la somministrazione per via endovenosa ed endomuscolare di arsenobenzolo in dosi assai elevate fino a sub-letali, ripetuta a brevi intervalli (5 giorni) fino a un massimo di dieci iniezioni, ha provocato alterazioni uniformi della serie rossa e della serie bianca.

Dopo un primo leggero, incostante aumento del numero delle emazie, da attribuire verosimilmente alla reazione midollare, segue una fase caratteristica di diminuzione che non raggiunge mai particolare gravità, si instituisce sotto il brusco arrivo dello stimolo tossico specie ma non solo per emolisi splenica e poi scompare di solito con tale rapidità, che a pochi giorni di distanza sono ben visibili ampi segni di aumentata eritropoiesi con immissione in circolo di forme giovani, anisc e poichilocitosiche, con granulazioni basofile, corpi di Jolly e di Cabot, policromatofilia, ecc. La iperattività eritropoietica compensativa si costituisce anche proseguendo gli apporti di arsenobenzolo.

La diminuzione di emoglobina conseguente al minor numero di emazie in circolo è più che compensata dalla comparsa di macrociti e sferociti carichi di pigmento emoglobinico, talchè è costante l'aumento del valore globulare: poichè esso è tanto maggiore quanto minore è il numero delle emazie, possiamo pensare sia espressione e prova di reazione difensiva.

Nella serie bianca diminuiscono regolarmente in valore relativo e assoluto i granulociti neutrofili; aumentano in valore relativo, e a volte assoluto, i mononucleati e i linfociti. È interessante notare che i valori trovati sperimentalmente corrispondono in modo pieno a quelli di casi clinici in forme di intolleranza verso arsenobenzolo come nei due soggetti di recente presentati dal mio Maestro alla Società Medico-Chirurgica di Modena.

Le lesioni ematiche presentate dai 45 animali hanno tutte e sempre un carattere di benignità in sè stesse e nel tempo; non hanno cioè raggiunto gradi elevati e sempre hanno mostrato di essere facilmente riparate per una sopravvenuta assuefazione. Forse le minori lesioni riscontrate nelle cavie dipendono proprio dal fatto che con l'iniezione endomuscolare l'assorbimento è più lento, l'azione tossica meno violenta se anche più durevole; con l'iniezione endovenosa l'apporto è massivo e brutale e quindi meno difficilmente ha ragione della resistenza delle emazie in circolo e degli organi emopoietici.

Direi inoltre che da queste esperienze risulta, in contrasto con quanto altri Autori hanno affermato, che il sistema emopoietico è assai resistente e tollerante verso gli arsenobenzoli. Se quindi in qualche rarissimo caso clinico vediamo costituirsi lesioni gravi, progressive e letali, si può supporre che dipendano da una particolare e individuale intolleranza che può sussistere od originarsi al pari di quanto avviene per qualunque sostanza più o meno tossica.

Solo ammettendo questo necessario e proponderante coefficiente individuale possiamo spiegarci la rarità delle lesioni che compaiono in clinica, i pochi casi di alterazioni ematiche, gli eccezionali casi di agranulocitosi di fronte all'enorme numero di soggetti sottoposti a cure arsenobenzoliche.

Mi sembra quindi di poter affermare che queste esperienze siano più rispondenti alla clinica di altre, eseguite da vari Autori, il Jausion specialmente, i quali avrebbero costantemente trovato una aplasia midollare e

quasi un disfacimento. Cade quindi con questo anche l'ipotesi sostenuta dalla scuola francese delle reazioni biotropiche che, del resto, troppo semplicisticamente e unilateralmente erano attribuite alla cessata difesa leucocitaria quando più importanti organi, deputati alla difesa antitossica (e specie il fegato e il surrene), vengono con predilezione lesi da dosi massive di arsenobenzolo.

RIASSUNTO.

L'A. ha ricercato, su cavie e conigli, se e quali lesioni sanguigne comparissero dietro apporto di arsenobenzolo per via endovenosa e sottocutanea, in dosi elevate, fino a subletali, ripetute ad intervalli di 5 giorni, fino ad un massimo di 10 iniezioni.

L'A. ha trovato lesioni modiche e transitorie della serie rossa; nella serie bianca neutropenia relativa e assoluta, mono-linfocitosi relativa e talvolta assoluta. Nel complesso le lesioni non furono mai gravi, e vennero sempre prontamente riparate. L'A. conclude ammettendo come necessaria una predisposizione individuale perchè si abbiano lesioni gravi e letali, conformemente a quanto avviene nella Clinica.

BIBLIOGRAFIA.

1) Artom M. Arch. It. di Derm., Sifil. e Ven., vol. X, fasc. IV, 1934.
2) Aubertin, Blaicstein et Lehmann. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, pag. 678, 1929.
3) Aubertin et Levy. Ann. Med., n. 2, pag. 151, 1930.
4) Balle et Bray. Soc. Clin. Trop. Bruz., 12, 1937.
5) Benhamou. Ann. Méd., t. XXVII, pag. 165, 1930.
6) Bocage et Filliol. Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, pag. 1870, 1928.
7) Brunelli. Arch. Sc. Med., vol. 54, pag. 733, 1930.
8) Dalous, Roques et Fabre. Toulouse Méd., n. 18, pag. 1581, 1936.
9) Dalous, Roques et Fabre. Soc. Méd. Chir. et Pharm., Toulouse, 1936.
10) De Gennes. Progrès Méd., n. 42, pag. 1593, 1936.
11) Id. Progrès Méd., 1936, n. 37.
12) Delpiano. Rif. Med., n. 44, 1931.
13) Essenfeld. Münch. Mediz Woch., vol. III, pag. 2034, 1931.
14) Fieschi. Arch. It. An. Ist. Pat., pag. 382-408, 1936.
15) Fujita e Nagata. Jap. J. Derm., a. m. nov. 1935.
16) Girard et Verain. Soc. Méd. Nancy, 27-11-1935.
17) Gougerot, Barthélémy et Uhri. Bull. Soc. Franç. Derm., n. 6, pag. 500, 1936.
18) Id. Id. Id. Bull. Soc. Derm. n. 5, pag. 850, 1929.
19) Jausion, Fautrel et Chmpsaur. V. Congrès Derm. et Syph., Lyon, 1934.
20) Johnson. Brit. M. J., pag. 415, 1936.
21) Lamy. Bull. Méd., pag. 188, 1937.
22) Letulle. Pr. Méd. pag. 2066, 68, 1936.
23) Levy. Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., n. 2, pag. 128 1926.
24) Mouquin et Fleury. Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, n. 45, pag. 693, 1929.
25) Muschietti e Fernandez. Bol. S. de la Ass. Med. Argentina, pag. 205, 1936.
26) Noschl. Wien Kl. Woch., pag. 472, 1937.
27) Sabrazès et Saric. Gaz. Hebd. Sc. Méd., 1934.
28) Id. Id. Gaz. Hebd. Sc. Méd., Bordeaux, 1934, pag. 418.
29) Safar, Simon et Lucien. Thèse Alger., 1937.
30) Semenza. Clin. Med. It., vol. 62, pag. 527, 1931.
31) Sniegowski. Prz. Derm., giugno 1936, pag. 44.
32) Steinert. Zen. Haut Geschl., Bd. 34, H. 1-2, pag. 1.
33) Weil et Lamy. Soc. Méd. Hôp., Paris, n. 11, pag. 473, 1925
34) Weill et Wall. Soc. Méd. Hôp., Paris, n. 9, pag. 319, 1927.
35) Widal et Fontaine. Soc. Méd. Hôp., Paris, n. 21, pag. 980, 1926.
36) Witts. Br. M. J., pag. 211-14, 1936.

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLV Roma, 1° Dicembre 1938 - XVII Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Cattedra di Idrologia Medica della R. Università di Roma

Direttore inc.: Prof. M. Messini.

Ricerche cliniche e sperimentali sul metabolismo dei nucleoproteidi in rapporto ad alcune malattie ed al trattamento con acque cloruro-sodiche.

Dott. Ignazio Di Marco (1) — Assistente vol. della R. Clinica Medica

Ugo Santagati — Allievo interno

INTRODUZIONE.

Lo studio del metabolismo intermedio dei nucleo-proteidi nell'uomo non è stato fino ad oggi sufficientemente approfondito. Quasi tutte le ricerche esistenti sull'argomento si occupano essenzialmente del comportamento, nelle più svariate condizioni cliniche e sperimentali, dell'acido urico, che, secondo molti AA., rappresenterebbe il termine ultimo di detto metabolismo nell'uomo.

L'attenzione dei ricercatori si è venuta così a polarizzare unicamente su un composto. Le sostanze, sia di origine esogena che endogena, da cui l'a. urico deriva, sono state per contro quasi del tutto trascurate. Mentre per

(1) L'idea e l'elaborazione del lavoro spettano al dott. Di Marco. All'esecuzione degli esperimenti ha contribuito l'allievo interno U. Santagati.

esempio, noi sappiamo la fondamentale importanza che gli aminoacidi hanno nel metabolismo delle sostanze proteiche; il glicogeno, il glucosio, ecc. nel metabolismo dei carboidrati; le nozioni che la fisiopatologia ci fornisce sui nucleotidi, nucleosidi, basi puriniche, ecc. sono quanto mai scarse e poco attendibili. Senza dubbio il metabolismo purinico ha per la biologia e la medicina un interesse non minore di quello delle proteine, dei grassi, dei carboidrati, ecc.

I nucleoproteidi appartengono alle sostanze più nobili da cui risultano composte le nostre cellule. Basti accennare in proposito alla funzione capitale che i nuclei, ricchi di nucleine, hanno in tutti i processi biologici. Non è qui il luogo di discutere dettagliatamente sul metabolismo dei nucleoproteidi. Faremo solo alcuni cenni sui punti di maggiore interesse per le nostre ricerche. Bisogna anzitutto distinguere fra metabolismo delle sostanze puriniche di origine esogena ed endogena; le prime derivano dai nucleoproteidi dell'alimentazione, le seconde prevalentemente dalla disintegrazione dei componenti nucleari delle cellule del nostro organismo che continuamente muoiono.

Fra i nucleoproteidi di origine esogena alcuni appartengono al regno vegetale, altri al regno animale.

Fra le sostanze vegetali, particolarmente ricche in purine, ricorderemo i lieviti, da cui si estrae l'acido zimonucleinico, l'embrione del grano che fornisce l'acido triticonucleinico, il caffè, il tè, il cacao che contengono le purine metilate: caffeina, teofillina, teobromina.

Fra le sostanze animali sono da segnalare specialmente il timo, il fegato, la milza, i reni, ecc. L'acido timonucleinico si estrae appunto da tessuti animali, ricchi di nucleoproteidi.

Tra i nucleoproteidi di origine animale e vegetale esistono indubbiamente delle notevoli differenze di natura chimica, dovute oltre che al gruppo protidico, al gruppo prostetico rappresentato dall'acido nucleinico. Esistono infatti diversi acidi nucleinici, tra cui abbiamo ricordato l'acido zimonucleinico e l'acido timonucleinico. Mentre il primo risulta composto da acido fosforico, basi azotate adenina e guanina (puriniche), citosina e uracile (pirimidiniche) e d-riboso (aldopentoso); il secondo contiene acido fosforico, basi azotate adenina e guanina (puriniche), citosina e timina (pirimidiniche), ed il glucide 2-deossiriboso (deossialdopentoso).

Non è privo d'interesse descrivere qui brevemente quale è il destino rispettivamente dei nucleoproteidi che noi veniamo ad assumere con gli alimenti, sia durante le diverse fasi digestive sia dopo il riassorbimento intestinale (metabolismo nucleonico esogeno), e dei nucleoproteidi di origine endogena (metabolismo nucleinico endogeno).

È noto da numerose ricerche che nello stomaco non si formano a spese delle sostanze nucleari ingerite acidi nucleinici di sorta. La pepsina attacca alcuni legami del componente proteico che viene liberato solo in parte dal nucleoproteide, mentre un'altra parte rimane legata all'acido nucleinico. Soltanto nell'intestino per opera della digestione triptica tutto il complesso proteico viene separato e gli acidi nucleinici nell'ambiente alcalino intestinale, si trasformano in sali di sodio solubili. Dagli acidi nucleinici complessi ulteriormente si formerebbero acidi nucleinici semplici (nucleotidi).

Non risulta sufficientemente dimostrato se questa ulteriore scissione avvenga per mezzo della tripsina o della erepsina o unicamente per mezzo dell'alcalinità del succo dell'intestino tenue o per opera di fermenti specifici.

Non sembra che esista nelle sezioni alte dell'intestino una nucleasi che scinda la molecola del nucleotide nei suoi componenti: purina carboidrato acido fosforico. Nell'ultimo tratto intestinale questa scissione avviene prevalentemente sotto l'azione della flora batterica (batterio-purinolisi) che, come è noto, attacca anche la molecola dell'acido urico.

I nucleotidi verosimilmente vengono riassorbiti come tali attraverso la parete intestinale e giungono così nel circolo.

A partire da questo punto è difficile separare la trattazione del metabolismo intermedio esogeno da quello endogeno, poichè dalle nozioni che la letteratura ci fornisce non sembra che tra l'uno e l'altro esistano delle differenze apprezzabili.

Pertanto ci sembra opportuno, onde evitare, fra l'altro, inutili ripetizioni parlarne insieme.

Tanto i nucleotidi che derivano dal riassorbimento intestinale, quanto quelli che si formono dai processi disintegrativi cellulari, che continuamente hanno luogo nell'interno dell'organismo, vengono ad essere, secondo le vedute anche di Thannhauser, desaminati, per mezzo di un fermento, desaminasi, prima che venga staccato il legame purina-carboidrato, dando così luogo ad un nucleotide di acido urico. Questa ipotesi sarebbe avvalorata dal fatto che mentre l'iniezione di adenosina e guanosina fa aumentare la escrezione di acido urico, ciò non avviene invece somministrando le aminopurine guanina e adenina (1).

Secondo Levene la metabolizzazione dei nucleotidi sarebbe condizionata dalla presenza di almeno tre fermenti:

1) la nucleinasi che scinde i polinucleotidi in nucleotidi elementari.
Questo fermento è presente in tutti gli organi e nel succo pancreatico, manca nel succo gastrico;

2) la nucleotidasi che agisce sui nucleotidi staccandone l'acido fosforico e liberando i nucleosidi.
Si ritrova in tutti gli organi, non però nel secreto pancreatico;

3) la nucleosidasi che scinde i nucleosidi in carboidrato e purina.
Figura nel succo torchiato di quasi tutti gli organi, ma non si trova nel secreto fisiologico del tubo gastro-enterico.

Questi fermenti appartengono al gruppo delle idrolasi. La nucleotidasi sarebbe una vera e propria fosfatasi.

Degna inoltre anche di particolare menzione la xantinossidasi che trasforma le ossipurine in acido urico.

Le trasformazioni chimiche che abbiamo descritto a partire dal nucleotide nell'uomo si svolgono principalmente a livello del fegato.

La presenza o meno nell'uomo di una uricasi che scinderebbe l'acido urico in cataboliti più semplici e più facilmente eliminabili (urea, CO_2, ecc.), costituisce ancora una grossa questione. Mentre Thannhauser, Gudzent, ecc. sono decisamente contrari ad ammettere che processi uricolitici avvengano nell'organismo umano, numerosi altri AA. per converso sostengono la tesi opposta. Così Franck e Schittenhelm (2) trovarono che dopo carico per os di acido nucleinico, il deficit di eliminazione era ritrovato in azoto ureico. Dalle ricerche di Schittenhelm ed Harpuder (3) risulta per altro che a spiegare questo deficit di eliminazione non può essere invocata la batterio-purinolisi che abitualmente ha luogo nell'ultimo tratto dell'intestino; avendo potuto dimostrare che nei cani portatori di una fistola nella parte più bassa dell'ileo viene eliminata attraverso questa via, dopo somministrazione per os di acido

zimonucleinico, solo una piccola frazione di prodotti nucleinici (4,68 %). Si deve dunque ammettere che l'acido zimonucleinico, previe le necessarie trasformazioni, sia stato rapidamente riassorbito dall'intestino tenue.

Folin e collaboratori (4) dimostrarono che nell'uomo sano e perfino gottoso avvengono processi uricolitici.

Valenti servendosi di pezzi di muscolo di uomo prelevati nel corso di operazioni chirurgiche ne dimostrò brillantemente le proprietà uricolitiche; osservando, fra l'altro, che queste si vanno attenuando con l'età del soggetto, fino a scomparire nella tarda vecchiaia. Anche Aresu (5) è del parere che l'acido urico non rappresenti nell'uomo l'ultimo termine del ricambio dei nucleoproteidi; egli ricorda in proposito l'aumento a volte veramente enorme della uricuria negli epatopazienti, segnalandolo come un probabile indice del difetto dei poteri uricolitici del fegato, danneggiato funzionalmente ed anatomicamente.

Da ricerche, ormai numerose e largamente confermate, risulta che nel sangue dell'uomo accanto all'acido urico, sotto forma per lo più di urato monosodico, circola anche una frazione non indifferente di acido urico combinato (nucleotide, nucleoside, ecc.).

Già nel 1913 R. Bass (6) per primo cercò di determinare nel sangue l'azoto delle purine totali. Ma spetta sopratutto a Thannhauser e Czoniczer (7) il grande merito di avere ideato un metodo fondato essenzialmente sulla precipitazione elettiva per mezzo di acetato di uranile, del nucleotide, che permette di separare l'azoto nucleotidico dall'azoto delle purine libere, incluso l'acido urico. Nell'uomo sano (secondo questo metodo) il valore dell'azoto nucleotidico sarebbe di mg. 2-3 per 100 cc. di siero.

Schuler e Reindel (8) hanno elaborato un micrometodo, adatto specialmente per la determinazione dei corpi purinici privi di fosforo, che si basa sulla proprietà che ha il pancreas fresco di colombo aggiunto ad un substrato di trasformare le purine libere ed il nucleoside in acido urico che viene poi determinato colorimetricamente secondo Folin Wu.

Mediante questo metodo si sarebbe visto che nel siero di soggetti normali esisterebbe un tasso di purine libere e nucleoside compreso tra 2,5-3,5 mg. % (espresso in acido urico).

Di fronte ai valori in vero tutt'altro che trascurabili tanto del nucleotide quanto del nucleoside e purine libere, valori che superano quelli dell'acido urico, vien fatto di domandarsi quale importanza queste sostanze possano avere per la fisiopatologia. Rappresentano esse semplicemente dei prodotti intermedi inattivi del metabolismo dei nucleoproteidi, privi di qualsiasi azione; o esplicano esse, nella economia, delle funzioni ben determinate? Hanno esse interesse per la patologia umana?

Sebbene le nostre cognizioni fisiologiche in proposito non siano molto progredite, per quanto riguarda il primo quesito tuttavia possediamo delle nette ed inconfutabili acquisizioni che ci fanno intravedere la loro importanza.

Sappiamo da tempo, specialmente dagli studi di Burian (9), che l'attività muscolare determina un notevole aumento delle sostanze puriniche delle urine.

Embden e collaboratori (10) hanno dimostrato che nella contrazione muscolare si forma ammoniaca per desaminazione dell'acido adenilico che così si trasforma in acido inosinico. Nella fase di rilasciamento l'ammoniaca scompare o perchè va a reintegrare la molecola dell'acido adenilico o perchè viene neutralizzata dall'acido lattico.

Inoltre hanno visto (11) che, in determinate condizioni, ad una attività muscolare molto prolungata tien dietro un aumento del pentoso alcoolsolubile. Ciò sarebbe l'espressione della demolizione del complesso dell'acido adenilico, con la rottura del legame esterico fra carboidrato ed acido fosforico, e implicherebbe senz'altro la messa in libertà della purina, poichè essa nella molecola nucleotidica è legata all'acido fosforico dal pentoso.

Questi ed altri processi chimici che si svolgono essenzialmente a carico della molecola purinica costituiscono una sorgente non indifferente di energia durante la contrazione muscolare.

Sappiamo inoltre da studi ormai classici che l'azione vasale degli estratti di muscoli è da riferire in gran parte al loro contenuto in acido adenilico che oltre ad avere, come si è visto, una importante azione nel chimismo intermedio della contrazione muscolare, agisce come dilatatore sui vasi coronari, rende più ampio il polso e fa aumentare il numero dei battiti.

È da sottolineare ancora l'importanza dell'acido adenilico come cozimasi della fermentazione alcoolica.

Delle « funzioni » degli altri sottoprodotti del metabolismo endogeno ed esogeno, poco o quasi nulla sappiamo di preciso. Non è da dimenticare però che l'acido urico, secondo moderne e ben documentate vedute, non rappresenterebbe, in ultima analisi, semplicemente una scoria, ma assolverebbe dal punto di vista fisiologico un compito di grande momento, contribuendo a stimolare la diuresi.

Per quanto riguarda la patologia, mentre le nostre cognizioni sono quanto mai vaste in tema di acido urico, che è stato studiato a fondo si può dire in quasi tutte le malattie a cominciare dalla gotta, di cui esso costituisce l'elemento eziopatogenetico più importante, e giù di lì nelle malattie allergiche, di fegato, della pelle, ecc.; non possediamo ancora sugli altri prodotti del metabolismo purinico che notizie frammentarie e spesso contraddittorie.

Non è senza interesse ricordare qui che esiste nei maiali una malattia, molto somigliante alla gotta umana, in cui l'elemento responsabile, non è, come in questa ultima, l'acido urico, bensì la guanina.

Già nel 1921 Thannhauser e Czoniczer (12) si posero il problema se nell'uomo esistano delle malattie dovute ad una alterazione del metabolismo intermedio purinico. Dallo studio del comportamento dell'azoto nucleotidico (N N) e dell'azoto delle purine libere (P N) sia nel siero di soggetti normali in cui NN:PN=2:1, sia in condizioni patologiche, come nelle leucemie e nelle polmoniti dopo crisate con un rapporto NN:PN=5:2, nelle nefriti croniche (rene grinzo) e nella gotta con un rapporto NN:PN=2:2, ecc. giunsero a conclusioni in tal senso negative.

Rothmann (13) servendosi del metodo di Jackson (1923) per la determinazione dell'azoto nucleotidico, ha trovato che il valore medio dell'adenin-nucleotide contenuto nel sangue umano è di circa 15-18 mmg.%, con un limite di oscillazione che va dai 10 ai 28 mmg.%. Esisterebbe inoltre una certa relazione tra la quantità di adenin-nucleotide emoglobina e numero di globuli rossi, nel senso che nelle anemie si riscontrano le cifre più basse di adenin-nucleotide, mentre le poliglobulie sarebbero contrassegnate dai più alti valori.

Le gravi e fondate critiche mosse al metodo di Jackson (14) ci esimono dal fare una disamina più dettagliata dei risultati, non per questo, però, privi di interessi, di Rothmann.

Anche Buell (15), lavorando con un metodo nefelometrico proprio, ha

segnalato i rapporti esistenti tra emoglobina e purin-nucleotide sia in casi normali che patologici.

Labbé, Violle e Nepveux (16) attribuiscono particolare importanza allo studio dell'azoto delle purine combinate. Con il metodo di Thannhauser e Czoniczer hanno trovato tra l'altro in tre casi di gotta articolare franca stenica che le purine erano quasi interamente allo stato libero con rapporto

$$\frac{\text{N. purine combinate}}{\text{N. purine libere}} = 91\ \%,$$

mentre in condizioni abituali questo rapporto sarebbe del 33 %; in tre casi di cirrosi epatica con ascite lo stesso rapporto era 48,5 %.

Di recente però Coste, Grigaut e Mande (17) dopo di aver sottoposto ad accurato controllo questi reperti, sono giunti a risultati alquanto divergenti nel senso che all'aumento delle sostanze puriniche nei gottosi parteciperebbero in egual misura tanto le purine combinate che libere.

Mentre Thannhauser e Czoniczer e, successivamente, altri autori ritengono che l'acido urico costituisce la quasi totalità delle purine libere del sangue, recenti ricerche di Schuler e Reindel (8) e di Schuler e Weber (18), come di già abbiamo accennato, tenderebbero per contro a dimostrare che in condizioni normali e patologiche nel siero di sangue, oltre l'acido urico esiste una quantità di altre purine libere e nucleoside che per lo più supera il tasso dell'acido urico, e può raggiungere perfino i mmg. 10 % (leucemie) e talvolta anche i mmg. 17 % (tumori maligni).

Da questi brevi cenni che abbiamo fatto delle ricerche già consegnate alla letteratura, risulta evidente che per quanto non si possa parlare di una patologia vera e propria dei prodotti intermedi del metabolismo dei nucleoproteidi, come si fa per esempio per alcune sindromi aminoacidemiche ben definite dal lato clinico e biochimico (alcaptonuria, cistinuria) che rientrano nell'ambito del metabolismo intermedio proteico; tuttavia questi prodotti meritano di essere presi in più seria considerazione di quanto non si sia fatto fino adesso, non foss'altro perchè essi in diverse contingenze fisiologiche e patologiche, possono subire quantitativamente delle notevoli variazioni che non sempre coincidono con le variazioni del tasso uricoemico. Le notevoli difficoltà tecniche insite nei metodi di dosaggio di queste sostanze hanno contribuito indubbiamente a mantenere quella zona di ombra che tuttora esiste nel vasto ed importante capitolo del metabolismo purinico. Troppo di sovente parlando del ricambio azotato vengono dimenticate, e quanto meno trascurate, le frazioni puriniche ove si eccettui l'acido urico.

Conviene qui ricordare che nel sangue in toto, dopo deproteinizzazione con acido tricloracetico, l'azoto nucleotidico figura nella quantità tutt'altro che trascurabile di mmg. 5,46, circa, per 100 cc. mentre l'azoto dell'acido urico si aggira intorno a mmg. 1 %.

Sono dunque 5,46 mmg. per 100 cc. che entrano a far parte di quei 18-35 mmg. che costituiscono il tasso normale dell'azoto residuo.

Sulla scorta di questi dati appare del tutto arbitrario attribuire, come fanno molti AA., i 3/4 dell'azoto residuo all'urea, quando si sa che oltre all'azoto nucleotidico ed urico, normalmente, la creatina è presente in quantità di 5-8 mmg. %, la creatinina di 1-1,4 mmg. %, ecc.

Scopo, tecnica ed andamento delle esperienze.

Discussione.

Ci è parso interessante riprendere con moderni mezzi di indagine più adeguati allo scopo lo studio delle frazioni puriniche in diverse condizioni cliniche e sperimentali. Di queste diremo trattando partitamente delle nostre ricerche.

Il metodo che noi abbiamo seguito per il dosaggio dell'azoto nucleotidico (N N) e dell'azoto delle purine libere incluso l'acido urico (P N) è quello di Kerr-Blish (14) che, avendo ormai una solida base sperimentale, poteva offrirci le necessarie garanzie (19), (20).

Avendo apportato al metodo, in seguito anche a cortesi comunicazioni del Prof. Kerr, alcune modifiche che ne facilitano l'uso, lo riportiamo qui in succinto.

Reagenti:

1) Acido tricloracetico al 10 %;
2) Acetato di uranio in soluzione satura;
3) Fosfato disodico Na_2HPO_4 12 H_2O al 30 %;
4) Idrato sodico privo di ammoniaca al 40 %, al 25 %, al 10 %, al 4 %;
5) Acido acetico glaciale al 5 %;
6) Acido solforico privo di azoto 2N, N, e concentrato;
7) Solfato di rame al 20 %;
8) Bisolfito di sodio al 40 %;
9) Acido cloridrico 3N;
10) Perossido di idrogeno al 30 %;
11) Solfato di sodio al 5 %;
12) Alcool a 95°;
13) Acido cloridrico 0,01 N, preparato diluendo la soluzione 0,1 N con acqua priva di CO_2;
14) Idrato sodico 0,01 N, preparato diluendo la soluzione 0,1 N con acqua priva di CO_2;
15) Reattivo di Tashiro.

Il sangue appena estratto dalla vena del gomito, viene defibrinato e pipettato direttamente in 4 volumi di acido tricloracetico al 10 %. Dopo 20 minuti si filtra.

Procedimento per la determinazione del nucleotide. — Si versa il filtrato tricloracetico in un tubo da centrifuga con l'estremità a cono. È consigliabile allestire due campioni per ogni prova. Si aggiunge una goccia di fenolftaleina e si neutralizza con soda al 40 % per finire con soda al 4 %. Ottenuto il colore rosso permanente si aggiunge acido acetico fino a scomparsa del rosso. A ogni 10 cc. di filtrato di sangue, si aggiunge 1-1,5 cc. di soluzione satura di acetato di uranile e due gocce di sol. di fosfato disodico. Si mescola e si lascia in riposo per mezz'ora. Si centrifuga quindi per 10' per mandar giù il nucleotide precipitato e il fosfato. Dovendo determinare anche il nucleoside e le purine libere, il liquido sovrastante si versa in un altro tubo da centrifuga. Si scioglie indi il precipitato per mezzo di una bacchettina di vetro con 2,5 cc. di H_2SO_4 2N + 2 cc. di acqua, si lava con poche gocce di acqua la bacchettina venendo così ad ottenere all'incirca 5 cc. di una soluzione N di H_2SO_4. La provetta coperta con un piccolo imbuto, onde impedire l'evaporazione, si immerge per 45' in acqua bol-

lente. Si ottiene così l'idrolisi del nucleotide a purine libere. Dopo di che si neutralizza alla fenolftaleina con soda al 10 %. Si rende quindi la soluzione appena acida con acido acetico al 5 %, e si centrifuga per mandar giù l'idrossido di uranio precipitato ed il fosfato.

Si decanta il liquido sovrastante in un'altra provetta da centrifuga da 25-30 cmc. a punta e si conserva per la determinazione delle purine. Invece di lavare semplicemente il precipitato di uranio lo si discioglie in 1 cmc. di H_2SO_4 N e si riprecipita neutralizzando alla fenolftaleina con soda al 4 % e finalmente acidificando leggermente con acido acetico. Si centrifuga e si aggiunge il liquido sovrastante al tubo che contiene la parte principale delle purine. In questo si aggiunge quindi 1 cmc. di solfato di rame al 20 %. Si fa la miscela leggermente alcalina, aggiungendo due gocce di soda al 40 % e qualche goccia al 4 %. Il punto finale è contrassegnato dal cambiamento di colore dell'idrossido di rame precipitato da verde chiaro a bleu scuro. Il liquido sovrastante deve essere leggermente rosa, se non lo è si aggiusta aggiungendo soluzione debole di soda o di acido acetico. Dopo mezza ora di riposo, si centrifuga per separare l'idrossido di rame che contiene tutte le purine. Si decanta gettando il liquido sovrastante. Si scioglie il precipitato in 2 cmc. di H_2SO_4 N. Si neutralizza accuratamente con soda al 4 % finchè una traccia di idrossido di rame rimane indisciolta, allora si aggiunge una goccia di acido acetico per riportare in soluzione il precipitato. I tubi sono quindi posti in acqua bollente e quando sono perfettamente caldi si aggiunge un cmc. di bisolfito di sodio al 40 %, si agita, e si fa bollire per 3-5 minuti. Il precipitato flocculante di bisolfito di rame ed il complesso rame-purine, deve apparire dopo pochi minuti dall'aggiunta del bisolfito. Si toglie dal bagno e si lavano le pareti del tubo con soluzione al 5 % di solfato di sodio. Se delle particelle precipitate hanno tendenza a galleggiare si possono mandare al fondo, facendo cadere nel centro del liquido qualche goccia della soluzione di solfato di sodio, e, nei casi più ostinati, aggiungendo un po' di alcool a 95°. Si centrifuga per 10′. Si decanta e si butta via il liquido soprastante. Si discioglie il precipitato in 3 cc. di acido cloridrico 3 N e si versa in un pallone Kieldhal da 50-100 cmc. Si lava la provetta con un po' di acqua che si versa nel pallone. Si aggiunge qui 1 cmc. di acido solforico concentrato privo di azoto e alcune palline di vetro. Si colloca sopra una fiamma libera fino alla comparsa di vapori. Allora si fa cadere direttamente nel liquido caldo senza toccare le pareti del pallone, una goccia di perossido di idrogeno al 30 % privo di azoto e si fa digerire a fiamma debole per 10′. Si mettono nella miscela raffreddata 15 cc. di acqua priva di ammoniaca e 15 cmc. di soda al 25 %. La distillazione si fa per 10′ con il microkieldahl, raccogliendo il distillato in una beutina da 50 cmc. che contenga 5 cmc. di acido cloridrico 0,01 N e 8 gocce di indicatore di Tashiro. Si titola quindi con idrato sodico, 0,01 N fino al viraggio verde dell'indicatore.

Deve essere fatta una prova in bianco per i reagenti, specialmente per il fatto che il perossido di idrogeno contiene spesso acetanelide. Ciò riesce meglio iniziando il procedimento dal punto rame bisolfito alla fine; e cioè 1 cmc. di solfato di rame viene neutralizzato, si tratta con bisolfito e si continua quindi come sopra.

2) Determinazione del nucleoside più purine libere.

Il liquido soprastante separato dal precipitato di uranio e nucleotide può essere analizzato per determinare la somma del nucleoside e delle purine libere.

Si idrolizza il nucleoside aggiungendo a questo liquido tanto acido solforico da farne una soluzione N. Si mette in acqua bollente per 45'. Si neutralizza e si precipita l'uranio come descritto sopra. Alla soluzione priva di uranio si aggiunge un cmc. di solfato di rame. Si precipita quindi l'idrosido di rame. Il procedimento poi è identico in tutto a quello descritto per il nucleotide.

Calcolo. — Lavorando con 10 cmc. di filtrato di sangue, per ogni campione, che viene così a corrispondere a 2 cc. di sangue, la differenza, espressa in cmc., tra la quantità di NaOH 0,01 N adoperata per titolare il campione della prova in bianco e la quantità di NaOH adoperata per titolare il campione con il sangue moltiplicata per il fattore 7 dà direttamente in mmg. per 100 cmc. l'azoto.

Per risalire da questo al valore espresso in mmg. %, rispettivamente del nucleotide e dell'acido urico, nel primo caso bisogna moltiplicare per 5, in cifra tonda o, più esattamente, per 4,971 (infatti il peso molecolare dell'adenin-nucleotide, $C_{10} H_{14} N_5 P O_7$, è di 348 con un contenuto in azoto di 70, il contenuto di azoto quindi è $\frac{70.100}{348} = 20,1$ %), nel secondo caso per 3 (essendo rappresentato un terzo del peso molecolare dell'acido urico dall'azoto in esso contenuto).

L'esattezza del metodo dipende dalla specificità della precipitazione del nucleotide con l'uranio e della precipitazione delle purine con il bisolfito.

Esperienze.

1) *Valori dell'NN e del PN nei soggetti normali.* — Anzitutto abbiamo creduto opportuno determinare in soggetti normali di età media digiuni da 12 ore e dopo tre giorni di dieta apurinica sia l'NN che il PN.

Possiamo dare come media di 6 determinazioni, sempre eseguiti in doppio campione, i seguenti valori: N N = mg. 5,46 %; P N = mg. 0,84 %.

In tutti e sei i casi i valori percentuali dell'emoglobina erano compresi fra 80 e 90, il numero dei globuli rossi fra 4,5-5 milioni, quello dei globuli bianchi tra 7-8 mila.

Il valore dell'azoto nucleotidico da noi riscontrato in condizioni normali, supera nettamente sia i mmg. 2-3 % trovati da Thannhauser e Czoniczer, sia i mmg. 3-3,6 % dati come media da Rothmann. Per quanto riguarda queste cifre, la ragione della notevole differenza risulta evidente considerando che Thannhauser e Czoniczer hanno lavorato sul siero di sangue che, come è noto, contiene molto meno nucleotide del sangue *in toto*, mentre Rotmann ha usato il metodo di Jackson in cui si adopera per la dealbuminazione l'acido tungstico, secondo Follin-Wu, procedimento questo che è causa di grandi perdite di nucleotide, come risulta dalle ricerche di Kerr e Blish.

Per quanto riguarda l'azoto delle purine libere, viceversa, il nostro valore è alquanto al disotto di quello dato da Thannhauser e Czoniczer (mmg. 1-1,5 %). Poichè nella grande maggioranza dei casi l'uricoemia plasmatica è sensibilmente superiore a quella globulare (21) (22), la non perfetta concordanza dei risultati potrebbe trovare in parte qui la sua spiegazione.

Come abbiamo detto, per risalire dal valore in azoto a quello in acido urico basta moltiplicare il primo per 3. Nel caso nostro si viene ad avere come media mmg. 2,52 % di acido urico, quantità che corrisponde in realtà

TABELLA I.

Caso	DIAGNOSI	Hb	Glob. rossi milioni	Glob. bianchi	NN mmg. %	PN mmg. %
1. L. S.	Scompenso cardiaco	93	4,8	7.200	5,04	0,70
2. C. E.	Diabete, Calcolosi epatica	92	4,67	6.000	5,33	0,63
3. A. G.	Epatomegalia	70	3,75	8.400	7,63	1,26
4. G. M.	Epatite Ittero	82	4,85	10.000	6,02	1,33
5. M. D.	Sindrome Hanot	55	2,74	5.100	3,15	0,63
6. T. A.	Epatosplenomegalia	45	2,4	10.000	3,81	0,70
7. S. T.	Miopatia miog.	80	5,71	10.600	9,8	0,84
8. S. N.	Miopatia	90	4 37	6 400	6,65	0,77
9. M. A.	Leucem. mioloid.	75	5,0	122.000	9,38	1,75
10. J. L.	Poliglobulia	135	10,0	10.200	7,28	2,73
11. D'I. G.	Tumore cerebr.	80	5,8	9.600	4,20	1,26
12. F. C.	Bronc. pol. in risoluzione	70	4,8	10.400	4 55	0,7
13. B. E.	Artrite	80	4,24	8.600	6,93	2,03
14. J. G.	Leucemia acuta	32	2,40	36 500	3,15	0.84
15. P. M.	Epatite Ittero	75	3,47	7.000	7,00	1,75
16. D'A. G	M. Addison, Colelitiasi	77	4,15	7.400	5,25	0,63
17. L. A.	Epat. da avvel.	70	3,9	9 700	5,32	1,68
18. R. A.	Frattura ossea	83	4,40	6 300	5,95	1,05
19. I. M.	Anemia perniciosa	60	2,10	8.400	4,66	1,12
20. M. F.	Leucemia linfatica	74	3,30	16.000	6,37	1,05
21. D. G.	Epatite Ittero	80	4,0	6 900	6,16	0,98
22. P. L.	Epatite Colelit.	80	4,3	10.000	5,67	0,84
23. G. L.	Epatite Diabete ml.	80	4,7	8.000	4,76	0,70
24. R. A.	Epatite in risol.	85	4,70	6.400	6,93	0,63
25. C. F.	Leucemia	62	3.00	1.060.000	5,81	0.70
26. M. A.	Colecistite Subit.	75	4,20	7.700	6,02	—
27. C. G.	Anemia perniciosa	76	2,10	4.500	3,85	—
28. L. F.	Anemia secondaria	50	3,68	8.300	2,94	0,77
29. D'A. C.	Anemia secondaria	35	2,10	6.400	3,01	—
30. B. N.	Malaria	75	3,35	4.600	4.55	0,70
31. D. F.	Polmonite	95	4,60	7.800	5,39	—
32. V. F.	Epatite acuta	68	3,5	9.200	4,83	0,84
33. C. P. A.	Anemia perniciosa	55	2,86	5.000	4,48	0,77
34. M. G.	Acromegalia	80	4,25	7.800	5,95	0,70
35. S. A.	Epatite, Ittero	78	3,75	7 200	5,95	1,05
36. F. P.	Malaria	62	3,85	6 400	4,48	—
37. P. A.	Nefrosclerosi Urem.	45	2,10	6.000	4,97	1.82
38. M. M.	Epatite, Ittero	78	4,05	6 400	6,16	1,40
39. F. G.	Ittero da stasi	74	4,04	6.400	6,16	1,12

ai valori trovati comunemente dagli Autori con gli usuali metodi colorimetrici (Benedict).

Secondo queste ricerche, però, ammesso che ciò che si dosa colorimetricamente sia tutto acido urico, resterebbe in vero ben poco margine tanto per il nucloside, che per le altre purine libere.

2) *Valori dell'N N e del P N in diversi casi patologici.* — Abbiamo scelto per le nostre ricerche principalmente quei gruppi di malattie in cui poteva esistere il sospetto di una alterazione quantitativa nel sangue delle frazioni di azoto in parola. Nella tabella I sono elencati 39 casi fra cui le malattie di fegato figurano nella più alta percentuale (17 casi), seguono sindromi anemiche di diversa natura, leucemie, miopatie, polmoniti e broncopolmoniti, nefrosclerosi, malaria, ecc.

Sulla scorta dei dati che la tabella I ci fornisce si possono fare alcune considerazioni degne di particolare rilievo. Anzitutto è da notare che un certo rapporto si dà realmente tra quantità di emoglobina e la quantità di azoto nucleotidico (caso 28, 29, ecc.), nel senso che alla diminuzione della prima corrisponde per lo più l'abbassamento anche del secondo. Tuttavia, come meglio vedremo in seguito, altri fattori entrano in giuoco per cui non esiste una ben definita proporzionalità tra i valori summenzionati.

Basti considerare che mentre nel caso 29 con 35 di Hb e milioni 2,10 di globuli rossi, l'N N è di mmg. 3,01 %, nel caso 28 con 50 di Hb e 3,68 milioni di globuli rossi, in cui logicamente ci si aspetterebbe un valore superiore, l'N N viceversa risulta inferiore (mmg. 2,94 %).

Venendo ora a considerare i casi di malattia di fegato, una constatazione anzitutto si impone. In 10 casi su 17 esiste un evidente aumento dell'N N rispetto alla cifra da noi fissata come media nei soggetti normali. È da tener presente anche che non tutti questi casi hanno una crasi sanguigna normale; esistendo per lo più ipoglobulia ed ipoemoglobinemia, il fattore anemia viene così ad incidere, per le ragioni esposte, sul tasso dell'N N. Singolare a questo proposito è il comportamento del caso 3 in cui ai 3,75 milioni di globuli rossi con 70 di Hb fanno riscontro 7,63 mmg. % di N N, mentre in un caso di poliglobulia, con 10 milioni di globuli rossi e 135 di Hb l'N N è di mmg. 7,28 per cento.

I casi di epatopatie in cui non esiste aumento dell'N N presentano in genere un evidente abbassamento tanto del numero dei globuli rossi quanto dell'Hb.

A carico del P N non si avvera nulla di analogo. Sappiamo già da ricerche precedenti che l'uricoemia a digiuno degli epatopazienti non presenta alcunchè di caratteristico se si eccettui una certa tendenza ai valori più bassi. Poichè nel caso attuale, nella frazione P N sono compresi, oltre l'acido urico anche il nucleoside e le purine libere, non possiamo ben definire il comportamento dei singoli componenti di questa frazione.

Valori alti dell'N N si trovano anche nelle leucemie, da segnalare i mmg. 9,38 % del caso 9 con mmg. 1,75 % di P N.

La cifra più alta che noi abbiamo registrata, mmgr. 9,8 appartiene a un caso di distrofia muscolare progressiva miogena.

È evidente in questi casi l'influenza di fattori che nulla hanno da fare con l'Hb. Nel caso delle malattie di fegato è da prendere probabilmente in considerazione il difetto della metabolizzazione del nucleotide, qui unica-

mente di origine endogena, a prodotti più semplici e più facilmente eliminabili; metabolizzazione che, secondo il parere della maggioranza degli AA., si avvera a livello del fegato.

È noto che la sostanza nucleare dei leucociti fornisce quantità rilevanti di nucleotidi. Nelle leucemie pertanto esistono verosimilmente rapporti di causa ad effetto tra l'enorme distruzione leucocitaria e l'alto livello dell'N N. Abbiamo visto quali stretti legami corrono tra funzione muscolare e metabolismo purinico. Il notevole aumento dell'N N nella distrofia muscolare progressiva trova la sua spiegazione nelle alterazioni strutturali e metaboliche proprie della malattia.

3) Comportamento dell'N N e del P N dopo 24 ore di permanenza del sangue in termostato a 37° C.

Esperienze di numerosi AA. (Mozolowski, Gomonlinska, Griesbach, ecc.) hanno bene messo in evidenza il fatto singolare che nel sangue lasciato in termostato o anche a temperatura di stanza, in condizioni di sterilità, intervengono in funzione del tempo, delle notevoli modificazioni del tasso uricoemico. Griesbach (23) ha trovato che queste modificazioni non sono sempre le stesse, potendosi a volte avere un aumento, a volte una diminuzione, a volte una eguaglianza di valori a seconda del prevalere o meno in quel determinato sangue dei diversi processi enzimatici. Così, mentre egli in caso di aumento, invoca come probabile la degradazione dei complessi purinici, nucleotide e nucleoside, con messa in libertà di acido urico; in caso di diminuzione si sente per contro autorizzato ad ammettere, con Schittenhelm ed altri, l'uricolisi anche nell'uomo.

In base a queste constatazioni, ci è sembrato pertanto non privo d'interesse, riprendere, con una metodica più precisa, quest'ordine di esperienze.

Abbiamo prelevato sterilmente due campioni di sangue da 4 individui che non presentavano nessuna apprezzabile alterazione metabolica. Su un campione abbiamo determinato subito l'N N ed il P N.

L'altro campione, previa defibrinazione, è stato tenuto per 24 h. in termostato a 37° C. In due casi abbiamo anche aggiunto prima a questo campione una traccia di timolo. Quindi abbiamo con la stessa tecnica dosato l'N N ed il P N. I risultati sono riassunti nella tabella II.

Tabella II.

	In 100 cc. di sangue mmg·			
	N N		P N	
	subito	dopo 24 h.	subito	dopo 24 h.
1	5.67	1.40	0.70	1.89
2	5.32	1.33	0.84	2.17
3	4.97	1.75	0.77	2.10
4	5.81	0.91	0.98	3.36

In tutti e quattro i casi costantemente, dopo 24 h. di permanenza in termostato, la quantità dell'azoto nucleotidico, risulta notevolmente abbassata, mentre l'azoto delle purine libere, subisce un aumento di variabile entità.

Non è eccezionale, finanche, il caso che l'N N certe volte possa scomparire del tutto.

Dell'Acqua (20) ha riscontrato lo stesso fenomeno sperimentando su fegato di coniglio.

Da queste ricerche resta così confermata la presenza del sangue della nucleotidasi; mentre per quanto riguarda l'uricasi, data l'esiguità della casistica e la complessità di una esatta valutazione, non ci sentiamo di dare un giudizio definitivo.

I risultati di queste nostre esperienze coincidono con il fatto messo bene in luce da Frontali (24) e De Toni (25) che il fosforo inorganico del sangue lasciato perfino a temperatura di stanza aumenta a spese di quello organico acido-solubile.

L'interesse di queste ricerche non è puramente scientifico, ma si riflette anche nella comune pratica di laboratorio. Come giustamente osserva Rondoni (26), il dosaggio dell'acido urico ematico dovrebbe essere fatto tenendo conto delle sue frazioni e su sangue freschissimo conservato a 0° C.

4) Prove di carico con acido nucleinico da lievito.

Abbiamo visto in precedenza che negli ammalati di fegato l'N N generalmente è più alto che di norma. Come abbiamo detto, la causa, con tutta probabilità, risiede in un difetto di metabolizzazione del nucleolite nei prodotti più semplici.

Allo scopo di meglio chiarire e definire il ruolo devoluto al fegato nel ricambio purinico, abbiamo instituito delle prove di carico per os con acido nucleinico, comparativamente, in due soggetti normali e in due epatopazienti.

Al soggetto digiuno da 12 ore, dopo il prelevamento del sangue per la prima determinazione dell'N N, del P N, abbiamo somministrato in cachets 10 gr. di acido nucleinico da lievito Merck.

Successivamente nell'ordine segnato nella tabella III abbiamo fatto gli altri prelevamenti.

Abbiamo ridotto l'alimentazione del paziente per tutte le 24 ore dello esperimento semplicemente a mezzo litro di latte e circa 200 gr. di zucchero.

L'andamento delle curve (v. tabella III) dimostra delle particolarità degne di rilievo.

Nei casi normali, già dopo due ore dal carico, l'N N risulta aumentato. Dopo 3 ore questo aumento si accentua, mentre il P N subisce un notevole rialzo, fino a raddoppiarsi. Dopo 6 ore ancora il P N permane alto, l'N N. invece ritorna al valore di partenza. Dopo 24 ore tanto a carico dell'N N. che del P N non si notano delle differenze notevoli rispetto alle cifre iniziali.

La curva degli epatici presenza per converso delle caratteristiche proprie.

Nel caso 3 già dopo un'ora esiste un sensibile aumento dell'N N che dopo 6 e 24 ore si accentua vieppiù. Il P N accusa invece un lievissimo e fugace aumento solo dopo 6 ore.

Nel caso 4, pure, dopo 24 ore, è bene evidente l'aumento dell'N N, per quanto si accenni già la fase ascendente, il P N mostra analogia di comportamento con il caso precendente.

TABELLA III.

DIAGNOSI	A. nuclein gr.	A digiuno		Dopo 1 h.		Dopo 2 h.		Dopo 3 h.		Dopo 6 h		Dopo 24 h.	
		NN mg. %	PN mg. %	NN mg. %	PN mg. %	NN mg. %	PN mg. %	NN mg. %	PN mg. %	NN mg. %	PN mg. %	NN mg. %	PN mg. %
1. Normale .	10	5.25	0.70	5.25	—	5.91	0.63	6.37	1.33	5.25	1.4	5.39	0.77
2. »	»	5.60	0.84	5.60	0.77	6.16	0.84	6.58	1.75	5.53	1.61	5.67	0.91
3. Ittero da stasi.	»	6.16	1.12	6.86	0.98	6.79	1.05	—	1.12	7.14	1.26	7.42	0.98
4. Epatite in risolu.	»	6.09	0.63	6.09	—	6.54	0.70	6.68	0.77	6.89	0.77	6.61	—

Anche dopo 24 ore mancherebbe dunque in questa categoria di ammalati la degredazione del nucleotide derivante dalla prova di carico, e, consensualmente, quell'aumento delle purine libere che abbiamo visto avverarsi nei soggetti sani.

Per quanto dalla osservazione di così pochi casi non sia lecito trarre delle deduzioni di ordine generale, tuttavia sembra ammissibile, in base a questi dati, che un difetto della metabolizzazione del nucleotide, in casi di profonda compromissione della funzionalità epatica, esista e sia sperimentalmente documentabile.

Una siffatta concezione è stata anche validamente sostenuta da Cassano (27). Egli considera che il meccanismo eziopatogenetico della uricoemia di sovente bassa degli epatici debba essere identificato colla decadenza del potere uricopoietico legato essenzialmente al fegato, cui spetta di compiere la scissione dei vari prodotti scalari nucleinici, derivanti tanto dalla digestione quanto dalla distruzione di elementi tissurali dell'organismo (globuli rossi, leucociti, ecc.).

A questo punto vien fatto di domandarsi quale sarà allora il destino dei complessi nucleotidici che non trovano al livello del fegato la loro completa semplificazione.

In mancanza di dati clinici e sperimentali esatti, non si possono che formulare delle ipotesi.

Con tutta probabilità, mentre una parte può essere demolita da altri organi (muscoli), un'altra parte può prendere la via dell'emuntorio renale e venire eliminata come tale o dopo ulteriori trasformazioni. Condizione quest'ultima che sarebbe in parte convalidata dalle ricerche di Khouri (28) il quale ha osservato che il precipitato di urato di rame delle urine è di gran lunga inferiore a quello che si ottiene dopo di aver sottoposto lo stesso campione di urine alla idrolisi, in bagnomaria a 100° C. con acido solforico diluito.

5) Azione delle acque cloruro sodiche sull'N N e sul P N degli epaticì

Per le nostre esperienze ci siamo serviti delle acque di Montecatini dando la preferenza ora all'una ora all'altra delle diverse varietà secondo le indicazioni del caso. In genere abbiamo somministrato le acque ipotoniche (Tettuccio) per 15 giorni, nelle abituali dosi terapeutiche, ai soggetti con note conclamate di insufficenza epatica, mentre abbiamo riservate le acque medie (Regina) e forti (Tamerici) per i casi di epatomegalia dei bevitori e forti mangiatori e dei colelitiasici.

Nella tabella IV sono riportati i risultati delle nostre esperienze eseguite sugli epatici che presentavano una evidente alterazione specialmente a carico dell'N N. Questi valori non sono dovuti ad una sola determinazione, ma per lo più rappresentano la media di 2 o 3 determinazioni, fatte a distanza di un giorno l'una dall'altra.

Tabella IV.

Caso	DIAGNOSI	Prima della cura		Dopo la cura	
		NN mmg. %	PN mmg. %	NN mmg. %	PN mmg. %
1. A. G.	Epatomegalia	7.63	1.26	6.02	1.05
2. P. M.	Epatite Ittero	7.00	1.75	5.95	1.61
3. D. G.	Epatite Ittero	6.16	0.98	5.67	0.98
4. P. L.	Epatite, Colel.	5.67	0.84	5.32	0.70
5. M. M.	Epatite Ittero	6.16	1.40	5.67	1.18
6. S. A.	Epatite Ittero	5.95	1.05	5.25	0.98

In tutti i sei casi presi in esame dopo il trattamento idropinico, accanto al miglioramento clinico, si è avuta una specie di « aggiustamento in senso fisiologico » dell'N N spostato nel corso della malattia per le ragioni anzidette, ad un livello superiore alla norma. Anche il P N ha risentito, in cinque casi su sei, l'influenza benefica dell'acqua riducendosi sensibilmente.

Già nel 1932 Messini (29) ha reso noto che nei casi in cui la concentrazione dell'acido urico nel sangue è, anche di poco, elevata, sotto l'azione delle acque di Montecatini si ha una diminuzione più o meno persistente della uricoemia.

Le modificazioni che abbiamo testè segnalate, rientrano indubbiamente nel complesso quadro delle attività terapeutiche di queste acque a definire il quale hanno contribuito le ricerche di ordine clinico e sperimentale di numerosi studiosi italiani e stranieri, ricerche che sono state mirabilmente riassunte in due importanti recenti pcbblicazioni: la relazione di Messini al 1° Congresso internazionale delle Stazioni balneari (Budapest 1937) (30), e la relazione di Pisani nelle giornate mediche di Montecatini (1936) (31).

In definitiva a chiusa di questo paragrafo, si può dire che l'alterazione del metabolismo nucleinico degli epatici, di cui è espressione tra l'altro il frequente aumento dell'azoto nucleotidico, tende, sotto l'influenza di quel « complesso elettrolitico integrale e vitale » rappresentato dalle acque di Mon-

tecatini a essere corretta attraverso dei meccanismi d'azione che ancora non sono sufficientemente chiariti, ma di cui possono essere degli esponenti tanto la ripresa della metabolizzazione del nucleotide da parte del fegato, quanto l'aumento della escrezione attraverso la bile della frazione enterotropa dell'acido urico.

In casi di malattia di fegato, così, lo studio delle frazioni puriniche nel sangue, accanto a quello dei sali biliari, della bilirubina, delle frazioni lipoidee, ecc., può avere un notevole interesse non solo dal punto di vista diagnostico-differenziale, ma anche per il controllo di un eventuale effetto terapeutico.

RIASSUNTO.

Fra le sostanze acido-solubili che compongono l'azoto residuo del sangue, normalmente oscillante tra 18-35 mmg. per 100 cmc. una frazione non indifferente spetta all'azoto nucleotidico (N N).

Fino ad oggi da molti AA. questa frazione è stata compresa nel cosidetto « azoto indeterminato ».

In considerazione dell'estremo interesse che lo studio del metabolismo intermedio dei nucleoproteidi ha per la biologia e la medicina e dell'alto grado di specificità e di esattezza raggiunto dagli odierni metodi di dosaggio delle sostanze puriniche, abbiamo creduto opportuno di istituire delle ricerche di ordine clinico e sperimentale intese a chiarire alcuni lati di questo fondamentale e complesso problema.

Abbiamo usato, con alcune varianti, il metodo di Kerr e Blish (1932) che consente di valutare nel sangue *in toto*, sia l'azoto nucleotidico (N N) sia l'azoto delle purine libere (P N). Dalle nostre esperienze risulta:

1) In condizioni normali l'N N oscilla intorno a mmg. 5,46 %, il P N intorno ai mmg. 0,84 % (media di 6 determinazioni);

2) Esiste una certa proporzionalità tra la quantità di emoglobina del sangue e il tasso dell'N N. Nei casi di anemia l'N N risulta infatti inferiore alla norma, nelle policitemie, superiore. Tra le malattie che più facilmente nella nostra casistica (39 casi) determinano aumento dell'N N, sono da ricordare le gravi forme di epatopatie, le leucemie, le miopatie, ecc.

Da ciò resta confermato che nella valutazione del tasso dell'azoto nucleotidico, oltre l'emoglobina, si devono prendere in considerazione anche altri fattori, fra cui, preminenti, le condizioni di funzionalità epatica, la distruzione fisiologica e patologica dei leucociti, le alterazioni strutturali e metaboliche delle masse muscolari, ecc.;

3) Lasciando per 24 ore in termostato a 37° C, il sangue defibrinato, in condizioni di assoluta sterilità, la quantità dell'N N si abbassa notevolmente, mentre il P N per lo più tende a salire. Queste modificazioni, verosimilmente, sono condizionate dalla presenza nel sangue della nucleotidasi, per mezzo della quale viene messo in libertà l'acido fosforico della molecola del nucleotide. La tecnica da noi seguita non ci consente di dire con quali modalità e in quale misura ha luogo l'ulteriore degradazione dei complessi nucleosidici, basi puriniche, ecc.

4) La somministrazione per os di 10 g. di acido nucleinico determina nei soggetti normali un aumento dell'N N che tocca il suo acme dopo 3 ore, e si esaurisce generalmente dopo sei ore. Il P N dopo 3 ore risulta raddop-

piato rispetto al valore iniziale, dopo 6 ore è ancora alto, dopo 24 ore si aggira intorno al livello di partenza. La stessa prova di carico negli epatici, provoca una precoce ascesa dell'N N. Anche dopo 24 ore in qualche caso la fase discendente della curva di questo non è ancora accennata. L'aumento del P N invece è quanto mai modesto e fugace. Ciò denota, con tutta probabilità, il difetto di metabolizzazione da parte del fegato, profondamente alterato, del nucleotide riassorbito attraverso la parete intestinale derivante dall'acido nucleinico introdotto con il carico;

5) Nei casi di malattia di fegato in cui esiste aumento dell'N N la somministrazione, in dose terapeutiche, di acque di Montecatini, provoca un evidente abbassamento di questa frazione di azoto, e, per lo più, anche del P N. Alla luce delle moderne e progredite conoscenze che noi possediamo sul meccanismo di azione delle acque di Montecatini, questi risultati, possono essere interpretati come l'espressione di un « aggiustamento in senso fisiologico » delle alterazioni, che, in questo caso, si avverano nell'ambito del metabolismo intermedio dei nucleoproteidi.

Queste alterazioni, per altro, a somiglianza di quanto si fa rispettivamente per il metabolismo delle proteine, dei grassi, dei carboidrati, ecc., potrebbero costituire oggetto di studio ai fini della esplorazione funzionale di questo settore del metabolismo, cui presiede, anche, il fegato.

BIBLIOGRAFIA.

1. Thannhauser u. Bommes. Hoppe-Seylers Z. 91, 336, 1914.
2. Frank e Schittenhelm. Hoppe-Seyters Z. 63, 269.
3. Schittenhelm ed Harpuder. Z. f. d. Ges. exp. Med., 27, 1922.
4. Folin, Berglund, Derik. J. of biol. chem., 60, 1924.
5. Aresu. Rass. Clin. Scient. 11, 1937.
6. R. Bass. Kongr. inn. Med., 1913.
7. Thannhauser e Czoniczer. Hoppe-Seylers Z. 1920.
8. Schuler e Reindel. Hoppe-Seylers Z. 234, 1935.
9. Burian. Hoppe-Seylers Z. 43, 532, 1905.
10. Embden. Klin. Wschr., 6, 1927.
11. Embden G. e M. Lehnartz. Hoppe-Seylers, 201, 149, 1931.
12. Thannhauser e Czoniczer. Dtsch. Arch. klin. Med., 135, 1931.
13. Rothmann. Z. f. d. ges. exper. Med., 77, 1931.
14. Kerr e Blish. J. of Biol. Chem., 98, 1932.
15. Buell. J. of biol. chem., 108, 1935; 112, 1936.
16. Labbé, Violle e Nepveux. Presse Méd., 60, 1936.
17. Coste, Grigaut e Mande. C. r. Soc. Biol., Paris, 123, 1936.
18. Schuler e Weber. Z. f. d. ges. exper. Med., 102, 1937.
19. Allen Franck Worthington. S. P. Lucia e J. J. Eiler. J. Clin. invest., 15, 1936.
20. G. Dell'Acqua. Bioch. Z., 279, 1935.
21. Wu. H. J. biol. chem., 51, 1921.
22. S. Battistini e F. Quaglia. Arch. Scien. Med., 62, 1936.
23. Griesbach. Z. f. d. ges. exper. Med., 37, 1923.
24. Frontali. Riv. Clin. Pediatr., 27, 1929.
25. De Toni. Boll. Soc. ital. biol. speriment., 4, 1929.
26. Rondoni. Biochimica, p. 453, U.T.E.T., 1935.
27. Cassano. Giorn. Clin. Med., 10, 1928.
28. Khouri. Bull. Soc. Chim. Biol. 7, 1922.
29. M. Messini. Clin. Med. Ital., 3, 1932.
30. Id. I° Congresso Intern. delle Stazioni Balneari. Budapest, 1937.
31. Pisani. Giornate Mediche di Montecatini, 1936.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Bologna
Direttore: sen. prof. Giacinto Viola.

L'iperazotemia da emorragie gastroenteriche.

Dott. Giorgio Azzolini e Dott. Guglielmo Carboncini.

Il concetto di iperazotemia un tempo legato alle affezioni renali venne allargandosi, dopo che Blum fece conoscere alcune forme di iperazotemia non legate a patogenesi renale e più precisamente secondo questo Autore dipendenti da abbassamento del tasso cloruremico. In seguito si venne a conoscere che l'azotemia poteva innalzarsi in molte condizioni patologiche anche al di fuori di ogni lesione renale e di ogni modificazione del tasso cloruremico, per cui si venne a raggruppare tutte queste forme di iperazotemia col termine di extra-renali, fra le quali naturalmente vennero annoverate anche le forme cloropeniche. Autore di questa prima classificazione fu Roch che tentò una suddivisione basata su criteri patogenetici. Si vennero pertanto a conoscere le iperazotemie febbrili, quelle da fatica, degli ipertiroidei, di certe affezioni del sistema nervoso, del colera, delle gastroenteriti, del diabete, delle ustioni e delle occlusioni intestinali.

È recentissima l'osservazione dell'iperazotemia nelle emorragie del tubo gastroenterico, che si deve attribuire per primo a D. Sucis (1935). Tale Autore casualmente in un caso di nefrosclerosi e ulcera duodenale sanguinante osservò che ad ogni emorragia duodenale seguiva un incremento piuttosto cospicuo del valore azotemico. Determinando d'allora in ogni emorragia gastrica o enterica il tasso azotemico, col metodo dell'ipobromito, ne notò costantemente l'innalzamento trovando in 7 casi studiati in tal punto di vista, valori sempre alti, seppure assai variabili in ragione diretta con l'entità dell'emorragia (da 64 mgr. % a 300 mgr. %). L'A. studiò anche il comportamento della cloruremia, che trovò costantemente bassa.

Nella discussione etiopatogenetica di tale iperazotemia, Sucic esclude senz'altro, in base a ricerche sperimentali eseguite ad hoc sull'uomo, che la causa sia da ricercare nel riassorbimento dei prodotti della digestione del sangue versato nell'intestino, oppure nel digiuno, o in lesioni renali con-

comitanti o infine nella azione delle trasfusioni che in quasi tutti i suoi casi erano state praticate. Egli nota ancora che piccole emorragie (fino a 500-600 cc. di sangue) non portano a sensibili variazioni del tasso azotemico. Ritiene invece assodato che tale iperazotemia si produca solo per forti emorragie e in assenza di ogni lesione renale, e che si debba negare ogni importanza patogenetica all'azione di condizioni concomitanti quali l'ipoalimentazione, il riassorbimento di prodotti della digestione del sangue e così via.

La condizione invece, che secondo l'A. avrebbe importanza fondamentale, è la perdita di acqua e sali che si verifica in ogni grave emorragia, opponendo a conforto di tale tesi. di aver sempre trovato nei casi studiati, una cloropenia ematica. La mancanza di acqua e sali porterebbe ad una disintegrazione delle proteine corporee e quindi alla iperazotemia che rientrerebbe nella azotemia « per mancanza di sale » o cloropenica di Blum.

A verifica di tale ipotesi cita gli ottimi risultati ottenuti somministrando acqua e Na Cl ai pazienti in corso di emorragia.

L. Meyler (1935) studiando la fisiopatologia delle gravi emorragie del tubo gastroenterico e precisamente la base umorale di ciò che egli chiama « coma anemico », notò la comparsa di una sindrome caratterizzata da forte aumento dell'N ureico, dell'indacanemia e della reazione xantoproteica accompagnata a forte riduzione della riserva alcalina e a lieve innalzamento della cloruremia.

La stessa sindrome, salvo l'aumento della indacanemia, egli riprodusse determinando forti emorragie nelle cavie. Esclude senz'altro l'origine renale di tale sindrome anche per l'assenza di lesioni renali di qualche entità nei suoi casi venuti al controllo autoptico, l'insufficienza renale da oligoemia, poichè, come è noto, nelle anemie anche gravi mai fu notato una iperazotemia, l'origine extrarenale da cloropenia per l'assoluta normalità, e se mai lieve innalzamento, del tasso dei cloruri nel sangue.

Ciò che invece ha colpito l'attenzione di Mayler è stata l'iperazoturia, costantemente trovata in tali casi anche durante regimi dietetici assai rigorosi.

Conclude annettendo la massima importanza ai seguenti fattori patogenetici: aumento della disintegrazione delle proteine corporee e quindi delle scorie azotate; diminuita disponibilità idrica per il lavoro del rene con conseguente aumento del lavoro osmotico che rivela eventuali lesioni renali incipienti o parcellari, aggravata dell'ipotensione post-emorragica e dalla intossicazione da prodotti derivanti dalla disintegrazione delle proteine dei tessuti.

Si tratterebbe di una azotemia o uremia extrarenale, « azotemia da emorragia profusa » da porre accanto alla uremia da ipocloremia e alla uremia da ustioni; iperazotemia dunque, tipicamente da iperproduzione.

Ciò che rimane ancora oscuro nella essenza è la causa e il meccanismo di produzione della aumentata disintegrazione delle proteine corporee.

Eslcudendo l'importanza della oligoemia e del solo digiuno, per Meyler resta la disidratazione associata al digiuno quale condizione determinante, appoggiandosi alle ricerche di Morawitz e Schloss. È vero che in tali emorragie la diuresi persiste abbondante e che non vi è policitemia, ma è anche vero che tali infermi sono clinicamente dei disidratati. Sperimentalmente, nel cane, ottenne l'A. associando al digiuno la sottrazione anche dei liquidi, una notevole iperazotemia da iperproduzione.

T. Christiansen nota che iperazotemie si possono trovare non solo in gravi o modiche emorragie gastrointestinali, ma in qualunque emorragia purchè di una certa entità, e che tale azotemia non è in rapporto con l'oligoemia e tanto meno col comportamento dei cloruri nel sangue. Tale A. attribuisce un valore prognostico a tale azotemia che sarebbe di prognosi sfavorevole.

L'argomento venne studiato anche da altri AA. Ingegno che, fra questi fu tra i primissimi a osservare il fenomeno, in 42 casi di emorragia acuta da ulcera peptica trovò innalzamento costante dell'azotemia, ma associata a valori normali del cloro, dell'acido urico della creatinina nel sangue e della riserva alcalina. Borst su nove casi, sempre di emorragie gastriche, trovò un'iperazotemia accompagnata da un aumento della cloruremia. Questo Autore attribuisce importanza al riassorbimento del sangue nell'intestino. Alsted su 26 pazienti di emorragia acuta del tubo digerente trovò costantemente una iperazotemia di varia entità. Egli pure invoca nella genesi il riassorbimento del sangue nell'intestino unito alla disidratazione.

Analizzando le conclusioni di tutti i suddetti AA., balza evidentemente l'impressione come non esista concordanza di vedute non solo nell'interpretazione, ma anche nei risultati ottenuti dalle osservazioni dei vari casi. Infatti mentre pare ormai accertato l'istituirsi di una iperazotemia nelle sindromi emorragiche del tubo gastroenterico, almeno per quello che si può dedurre dalla statistica a noi pervenuta, è pur vero che gli altri dati che riguardano le modificazioni ematochimiche collaterali non concordano nelle ricerche, sì che è logico che la interpretazione patogenetica ne venga di conseguenza deformata.

Noi ci siamo proposti di studiare in un gruppo di malati portatori di emorragie dal tubo gastroenterico, il comportamento dell'azotemia, eseguendo tutte quelle ricerche collaterali che meglio potessero avvicinarci all'interpretazione del fenomeno. Innanzitutto premettiamo che avendo avuto occasione di osservare la prima insorgenza dell'emorragia in alcuni malati che erano in cura per varie affezioni, potemmo stabilire in simili casi il momento di insorgenza dell'iperazotemia e la sua distanza dall'emorragia confrontando i dati con quelli che avevamo avuto occasione di rilevare antecedentemente.

Questo ci ha permesso di stabilire, come più sotto avremo modo di illustrare, la precocità di comparsa del fenomeno, prima ancora che intervenissero alcuni di quelle modificazioni fisicochimiche dell'organismo, che da altri AA. vennero chiamate in causa per spiegare l'iperazotemia.

In altri casi, seguiti da exitus, la necroscopia e l'esame istologico dei vari organi ci ha permesso di precisare anche lo stato anatomico dei reni, il che ci sembra valido argomento per studiare il fenomeno in merito alla questione renale.

In tutto abbiamo esaminato 15 casi dei quali diamo in primo luogo un elenco con tutti i dati delle ricerche.

Tecnica e Casistica.

Prima di riferire della casistica da noi studiata, vogliamo brevemente accennare ai metodi biochimici di esame seguiti, al fine di permettere una esatta valutazione dei dati ottenuti.

L'azotemia è stata determinata con il metodo ipobromitico di Ambard di cui crediamo inutile riferire i valori medio normali. Come è noto, in tale modo si determinano non solo l'urea, ma anche alcune altre sostanze azotate che, sopratutto in condizioni patologiche, possono rappresentare percentuali tutt'altro che trascurabili. Tuttavia l'azoto ipobromitico, come sarebbe più giusto definirlo, rimane pur sempre un indice sensibile e prezioso del metabolismo proteico. Tali considerazioni ci hanno indotto a seguire tale metodo di indagine, che, se non è di un rigorismo assoluto dal punto di vista biochimico, è tuttavia di sufficiente esattezza dal punto di vista clinico, permettendo anche di confrontare i nostri risultati con quelli degli AA. che ci hanno preceduto.

La Cloruremia venne determinata secondo il micrometodo di Ruszniack sul sangue in toto, salvo alcuni casi nei quali, come è annotato volta per volta, venne eseguito sul siero (valori normali: mgr. 540 % cc. di sangue, mgr. 630 % cc. di siero o di plasma).

Per la ricerca dell'ac. urico nel sangue venne seguito il metodo di Benedict (val. normali 1-4,2 mgr. % cc. di siero).

Nell'urina infine, oltre alle comuni analisi qualitative, venne eseguita la determinazione dell'urea con il metodo ipobromitico e dei cloruri con il met. Volhard.

Caso I. — C. R., a. 54, operaio.

Melena. Tromboflebite della vena porta e della vena splenica.

Sino dalla giovinezza dedito all'alcool. A 52 a. notò per la prima volta aumento di volume dell'addome e deperimento; dopo poco ebbe improvvisamente un'abbondante melena che lo mise in pericolo di vita. Terminato l'episodio emorragico l'ascite andò diminuendo fino a sparire e il P. stette in buona salute per 2 anni. Una sera rincasato in istato di ubriachezza fu colto da abbondante ematemesi e da melena in forma sì grave da rendersi necessario il ricovero in Ospedale. Quivi giunto, dopo 48 h. di coma decedette. Si calcola che il sangue perduto ascendesse a circa 2 litri.

L'azotemia praticata all'ingresso in Ospedale alla distanza di circa 16 h. dall'inizio dell'emorragia risultò di gr. 1,04 ‰, la cloruremia mgr. 520 ‰ (nel sangue in toto).

Le urine non poterono essere esattamente misurate perchè il malato aveva incontinenza. All'esame chimico le urine dettero i seguenti dati: p. sp. 1012; albumina assente, urea 28,26 ‰, cloruri 10 ‰. Dopo 48 h. l'azotemia mantenne il valore di gr. 1,04 ‰; e l'azoturia gr. 26,3 ‰.

Necroscopia: Cirrosi epatica tipo Laënnec. Tromboflebite della vena porta e della vena splenica. Presenza di sangue trasformato nello stomaco e nel digiuno. Feci picee nel colon.

Nessuna lesione a carico del colon.

Caso II. — M. M., a. 43, casalinga, Bologna.

Melena da ulcera duodenale.

Sofferente fino all'età di 30 anni per ulcera gastrica ed operata di gastroenteroanastomosi a 31 anni.

In seguito ebbe a soffrire ripetutamente di ematemesi e di melena. Un giorno improvvisamente fu colta da abbondantissima ematemesi seguita da melena per cui fu ricoverata di urgenza in ospedale. Quivi la melena continuò in forma decrescente per una settimana.

Per i primi tre giorni l'ammalata fu tenuta a digiuno assoluto e vennero praticate solo ipodermoclisi (500 cc. prodie di sol. fisiol.).

In seguito venne intrapresa l'alimentazione lattea fino a un massimo di due litri al giorno. L'alvo dopo le prime abbondanti scariche di feci picee, rimase chiuso per cinque giorni.

L'azotemia, determinata a distanza di 24 h. dall'inizio della emorragia risultò di gr. 1,04 ‰, la cloruremia mgr. 514 %.

Le urine emesse in quantità di 1000 cc. dettero i seguenti dati: p. sp. 1028, albumina assente, urea gr. 44,3 ‰, cloruri 10 ‰. Alla distanza di 7 giorni, a melena cessata, l'azotemia risultò di gr. 0,652 ‰ e l'azoturia di gr. 13 ‰.

Dopo altri 3 giorni, durante i quali la paziente venne alimentata abbondantemente con dieta aproteica, l'azotemia risultò di 0,391 ‰.

CASO III. — B. N., a. 25, infermiera, Bologna.

Melena (sospetto di ulcera duodenale).

La paziente era portatrice di una febbricola da circa 2 anni di ignota origine. L'azotemia praticata nel per. febbrile risultò normale (gr. 0,391 ‰).

Una mattina improvvisamente fu colta da violenti dolori alla metà sinistra dell'addome. Subito dopo, nello spazio di tempo di poche ore, ebbe scariche di feci, prima formate poi liquide, di colorito nero. Il giorno dopo la melena cominciò a diminuire per cessare dopo 3 giorni. L'ammalata fu tenuta per tre giorni a digiuno con la sola somministrazione di thè zuccherato in quantità di 1000 gr. *pro die*. L'azotemia praticata nel momento stesso della prima scarica di feci picee risultò di gr. 0,782 ‰ e le urine emesse nello stesso momento dimostrarono la presenza di urea in quantità di gr. 20,86 ‰ e nessun segno patologico.

Dopo 2 giorni, quando già la melena tendeva a diminuire, l'azotemia risultò di gr. 0,684 ‰, la cloruremia mgr. 635 %, l'azoturia gr. 36 ‰, la diuresi 700 cc. e l'azoturia globale delle 24 h. gr. 23,2.

Dopo 7 giorni, cessata la melena, l'azotemia risultò di gr. 0,456 ‰, e l'azoturia di gr. 23 ‰, e di gr. 20 globale nelle 24 h.

Esame morfologico di sangue: Gl. rossi 5.282.400; Hb 95; val. glob. 0,90; Gl. bianchi 18.600 (formula normale).

CASO IV. — Z. O., a. 37, autista, Bologna.

Melena (sospetto di ulcera duodenale).

Precedenti sani. A 35 a. cominciò a soffrire di disturbi dispeptici dolorosi periodici. Un giorno notò che le feci erano di colorito nero. Già da una settimana in occasione di una ripresa dei disturbi dispeptici aveva notato, astenia, pallore e capogiri. Dopo 5 giorni dalla melena, mentre questa era in atto, venne ricoverato in Ospedale.

All'ingresso l'azotemia risultò di gr. 1,04, la cloruremia mgr. 503,10 ‰, le urine, in quantità di 1000 cc. pro die, dettero i seguenti risultati: urea gr. 23 ‰,. cloruri 10 ‰, p. sp. 1023, albumina assente.

Il P. venne tenuto a dieta lattea durante i primi tre giorni di degenza (1 litro di latte pro die) mentre in seguito al latte vennero aggiunte due uova e una razione di pureè di patate.

L'esame ematologico eseguito 12 giorni dopo l'inizio della melena dette i seguenti risultati: gl. r. 3.310.800; val. gl. 0,83; gl. b. 6200 (formula normale). Un esame di urina eseguito 14 giorni dopo l'inizio della melena quando nelle feci non vi erano che tracce minime di sangue svelabili all'esame chimico, dimostrò un p. sp. di 1011, l'assenza di albumina, una concentr. ureica del 18,25 ‰, una eliminaz. globale di gr. 12,74 di urea e una concentr. di cloruri del 10 ‰.

Il giorno dopo l'azotemia risultò di 0,974 ‰.

Una azotemia eseguita 22 giorni dopo l'inizio della melena, quando non v'erano più tracce di sangue nelle feci, risultò 0,586 ‰.

In questo p. vennero eseguite anche le prove funzionali renali.

La prova della fenolsulfonft. eseguita mentre la melena era ancora in atto, microscopica, cioè 9 giorni dopo la prima comparsa, dette una eliminazione del 50 %.

La prova della diluizione eseguita in XVI giornata dette una eliminazione di 550 cc. di urina con un p. sp. minimo di 1001 4 h. dopo l'ingestione di 1000 cc. di acqua. La prova della concentrazione eseguita in XIX giornata dette come risultato un p. sp. massimo di 1021 con una concentrazione ureica massima del 28,26 ‰.

Una nuova prova della fenolsulfonftaleina eseguita in XXI giornata dette una eliminazione del 65 % dopo 2 h.

CASO V. — C. E., a. 70, pensionato, Bologna.

Melena. Sindrome radiologica di periviscerite del crocicchio epato-duodenale. Diabete mellito.

In completo benessere, poche ore dopo l'introduzione di un purgante oleoso, ebbe 3-4 scariche semiliquide con emissione di feci picee accompagnate da una breve lipotimia e da pallore. Il giorno seguente emise nuovamente feci picee e in tali condizioni entrò in Ospedale dove gli esami del sangue e dell'urina, subito eseguiti, det

tero i seguenti risultati: Cloruremia mgr. 661,05 %, concentrazione proteica 7,64 %, urine delle prime 24 h.: 700 cc. di p. sp. 1021 senza tracce di albumina nè di glucosio con una concentrazione ureica di 23,47 ‰ (eliminazione complessiva di gr. 16,43 di urea) e con una concentrazione di cloruri dell' 8 ‰.

Per i primi due giorni il p. fu tenuto a dieta lattea (1 litro al giorno) mentre in seguito fu aumentata la quantità di latte a due litri con aggiunta di semolini e frutta cotta. Nelle prime 24 h. seguenti all'inizio della melena, introdusse solo qualche sorso d'acqua e qualche pezzo di ghiaccio.

Un esame ematologico dette i seguenti risultati: gl. r. 4.626.000; v. gl. 0,85; gl. b. 14.880 (formula leucocitaria normale)

La determinazione del M. B. eseguita in III giornata dimostrò un aumento del 18 % del valore normale. In IX giornata mentre ancora era in atto la melena, ma assai modesta, l'azotemia risultò di 1,108 ‰, la concentrazione ureica nell'urina del 23,47 ‰ con eliminazione giornaliera di gr. 30,41 di urea.

Una azotemia eseguita prima che il p. venisse dimesso dall'Ospedale, dieci giorni dopo la cessazione completa della emorragia, risultò di 0,456 ‰.

La prova della fenolsulfonftaleina non dette risultati attendibili perchè il p. era un ritenzionista.

Il P. è stato seguito a distanza di qualche mese e l'esame chimico non ha mai potuto dimostrare segni di lesioni renali.

Caso V. — V. C., a. 70, bracciante.

Rinorragia e melena. Arteriosclerosi. Miocardite.

In pieno benessere il p. notò la comparsa di petecchie al dorso delle mani; dopo pochi giorni comparve una violenta epistassi che si ripetè per tre volte nella giornata. Nei giorni successivi ebbe nuove epistassi, meno copiose.

In 6ª giornata venne ricoverato. All'ingresso, mentre erano ancora in atto i fatti emorragici, l'esame ematologico dimostrò una grave anemia di tipo secondario.

Gl. r. 2.790.000; Hb. 35; Val. glob. 0,63; Glob. bianchi 32.340 (formula normale). Nel giorno stesso l'azotemia risultò di gr. 0,913 ‰. Le urine emesse nella quantità di 500 cc. nelle 2' h. dettero i seguenti dati: p. sp. 1009, alb. assente, urea gr. 18,25 % (urea globare gr. 9,12).

Nei giorni che seguirono l'azotemia si mantenne bassa non superando mai il valore di gr. 22 ‰. Il malato fu sottoposto ad una dieta aproteica con sufficiente introduzione di liquidi. Dopo una settimana si ebbe il decesso, e la necroscopia mise in evidenza una miocardite e una epatite degenerativa in fase torbido grassa. A carico dei reni si notarono segni di arteriosclerosi con sovrapposti fatti degenerativi torbido grassi del parenchima. Nell'intestino a livello del digiuno una zona di ectasie venose di aspetto angiomatoso.

Caso VII. — Z. R., a. 61, domestico.

Carcinoma gastrico. Ematemesi grave.

Forte etilista e forte fumatore. Un mese prima della ematemesi cominciò a notare dolori epigastrici post-prandiali, astenia e dimagrimento con anoressia. Un giorno improvvisamente, subito dopo mangiato, fu colto da malore. Riacquistata la coscienza si accorse di avere le vesti imbrattate di sangue. Si presume che la emorragia abbia raggiunto circa un litro di sangue.

Fu ricoverato in Ospedale dopo 20 giorni dalla ematemesi mentre era ancora in atto la melena.

L'azotemia, praticata all'ingresso, risultò di gr. 0,847 ‰, la cloruremia mmgr. 585 %; le urine emesse in quantità 1500 cc. pro die non dimostrarono fatti patologici e la urea eliminata risultò di gr. 15,6 ‰ (azoturia globale gr. 22,8). Cessò la melena microscopica e in tale fase, alla distanza di 5 giorni dalla prima ricerca, l'azotemia risultò di gr. 0,652 ‰.

L'esame morfologico di sangue eseguito in questo periodo mise in evidenza una grave anemia: gl. r. 2.511.000, Vol. glob. 0,76, Glob. b. 6200 (formula normale). La prova della fenolsufontaleina dimostrò una eliminazione del 55 %.

Dopo circa un mese, in occasione di una ripresa dei dolori epigastrici e di una riaccensione della melena, si notò un'ulteriore rialzamento dell'azotemia che toccò i valori di gr. 0,895 ‰.

In tutto il periodo il malato venne tenuto a dieta aproteica con sufficiente introduzione di liquidi.

Caso VIII. — F. E., a. 57, operaio.

Melena infrenabile in soggetto con cirrosi tipo Morgagni Laënnec.

Forte etilista. A. 53 anni ammalò di ittero catarrale, guarito in circa 40 giorni. Un mese e mezzo prima del suo ricovero in ospedale cominciò a notare che il ventre si tumefaceva notevolmente e che la respirazione era divenuta più difficile.

Al momento del ricovero in clinica l'azotemia risultò di 0,391 ‰ mentre l'esame delle urine dimostrò solo una spiccata urobilinuria e una eliminazione di urea a buona concentrazione (23,47 ‰) (1).

Dopo circa 20 giorni di degenza improvvisamente ebbe una melena abbondante che si ripetè nei due giorni seguenti. L'azotemia eseguita il giorno stesso della prima emissione di feci picee, risultò di gr. 1,304 ‰ mentre la cloruremia di mmgr. 655,20 % (2).

Per alcuni giorni il p. non ebbe più alcun fatto emorragico senonchè il giorno dopo la prima melena ebbe improvvisamente una piccola ematemesi a cui seguirono nei giorni seguenti melene ripetute e infrenabili tanto che il malato venne a morte.

Una nuova azotemia, eseguita al momento della ematemesi, dette un valore di 1,04 ‰ mentre un esame di urina non rivelò la presenza di alcun elemento abnorme.

L'esame autoptico mise in evidenza un quadro di cirrosi epatica tipo Morgagni Laënnec in stadio ascitico e la esistenza di lesioni arteriosclerotiche diffuse dei vari visceri e in particolare del rene.

Caso IX. — T. O., a. 33, carpentiere.

Ileo tifo. Enterorragia.

Precedenti sani. Al momento del ricovero in Clinica il p. era febbricitante da circa 3 settimane. Tale febbre a carattere remittente non era accompagnata da fatti obbiettivi di qualche rilievo, salvo una certa epatomegalia.

L'esame dell'urina dimostrò la presenza di tracce indosabili di albumina, l'urea si trovava ad una concentrazione del 18,256 ‰ con una eliminazione complessiva nelle prime 24 h. di gr. 12,94.

L'azotemia risultò di gr. 0,847 ‰. Le siero agglutinazioni risultarono positive 1:200 per il b. di Eberth. Nella sera dello stesso giorno il p. ebbe improvvisamente una violenta enterorragia che si ripetè nella notte, con emissione complessiva di 1,5-2 litri di sangue.

Il giorno seguente, mentre era a dieta idrica, il p. eliminò 1 litro di urina con una concentrazione di urea di gr. 15,64 ‰ mentre una azotemia eseguita a 24 h. di distanza della precedente e dall'inizio della melena, risultò di 1,380 ‰. Un esame ematologico dette i seguenti risultati: gl. r. 3.658.000, val. gl. 0,82, gl. b. 12.400 (lieve neutrofilia). Il giorno seguente il p. introdusse complessivamente gr. 500 di latte e 750 cc. di soluzione fisiologica per ipodermoclisi. L'urina, emessa in quantità di 1600 cc., conteneva urea alla concentrazione del 15,64 ‰ (azoturia globale gr. 25,04). Le feci non vennero più emesse. Dopo 24 h. durante le quali venne mantenuto lo stesso trattamento dietetico e terapeutico, (500 gr. di latte, ipodermoclisi di 750 cc. di soluzione fisiologica) l'azotemia risultò di 2,086 ‰, la cloruremia sul siero mmgr. 725,40 ‰, la concentrazione proteica 7,37. Il p. emise 1400 cc. di urina contenente il 14,34 ‰ di urea (azoturia globale gr. 19,07).

Nella notte il malato venne a morte per improvvisa insufficienza circolatoria. L'esa-

---

(1) Un esame morfologico di sangue dimostrò 5.270.000 gl. r. con val. gl. 0,85, 14.880 gl. b. (formula pressochè normale).

(2) Un nuovo esame ematologico dette il seguente risultato: gl. r. 3.596.000, val. gl. 0,91, gl. b. 7440 (formula non alterata).

me autoptico dimostrò quanto segue: ileo tifo nello stadio dell'escara. Grave degenerazione torbido-grassa, con impronta necrotica, del fegato.

Reni con lievi fatti nefrotici. Raccolta di sangue in notevole copia nel crasso.

Caso X. — F. E., a. 77, pensionato.

Glomerulo-nefrite cronica. Ipertensione. Ematemesi e melena.

I primi disturbi risalivano a 2 anni addietro quando il p. durante un periodo di disturbi dispeptici post-prandiali a carattere tardivo, venne colpito da una violenta melena. Da allora mentre andavano dileguando i fatti dispeptici cominciò ad accusare cefalea, crisi di vomito accompagnate a poliuria e nicturia.

Al momento del ricovero in clinica la pressione arteriosa risultò al Riva-Rocci 250:140.

L'esame del fondo oculare dimostrò una retinite albuminurica bilaterale, l'azotemia risultò di 1,630 ‰. L'urina aveva un peso specifico di 1014 con tracce di albumina, urea ad una concentrazione del 23,412 ‰, cloruri in quantità dell'8 ‰.

Dopo due giorni di degenza ebbe improvvisamente una ematemesi e una melena abbondante con eliminazione di quasi due litri di sangue.

L'azotemia, determinata 12 h. dopo la ematemesi, risultò di 3,224 ‰. Una seconda azotemia determinata due giorni dopo, mentre ancora era in atto la melena, dette come valore 3,26 ‰ mentre la cloruremia risultò di mmgr. 713,7 ‰.

L'esame dell'urina oltre alla presenza di piccole quantità di albumina, dimostrò una concentrazione di urea del 18,56 ‰. A distanza di 9 giorni dalla melena, quando nelle feci non v'erano che piccole quantità di sangue microscopicamente dimostrabili, una azotemia risultò di 1,630 ‰. Un esame ematologico dette in tale giorno i seguenti risultati: gl. r. 3.410.000; val. glob. 0,88; gl. b. 14.880 (17 % di eosinofili). Per i primi due giorni il p. fu tenuto a dieta idrica, in seguito, gradualmente, la alimentazione fu portata a due litri di latte con aggiunta di pureè di patate e frutta cotta.

L'ammalato dopo circa 2 mesi, durante il quale periodo le condizioni si mantennero stazionarie, venne di nuovo ricoverato nella Clinica per un accesso anginoso.

Le ricerche nuovamente eseguite dettero i seguenti risultati: azotemia gr. 1,173 ‰; azoturia gr. 11,28 ‰; cloruria gr. 3 ‰; cloremia gr. 0,55 ‰.

In seguito si ebbe il decesso e all'autopsia si riscontrarono segni di ipertrofia e dilatazione del ventricolo sinistro con miocardite degenerativa e di reno grinzo arteriosclerotico.

Caso XI. — M. A. di a. 47, bracciante, Bologna.

Ematemesi e melena da ulcera duodenale.

I primi disturbi dolorosi epigastrici risalgono al 1935 nel quale anno in dicembre il p. venne colto da dolori epigastrici due ore dopo i pasti e che cedevano all'ingestione del cibo. I disurbi durarono circa un paio di mesi poi si ebbe una lunga tregua fino all'ottobre del 1936. In tale epoca un giorno, dopo un breve periodo prodromico di malessere il p. venne colto improvvisamente da una abbondante ematemesi (circa un litro di sangue) e da successiva melena. Questo episodio, per le gravi condizioni nelle quali aveva gettato il p., determinò il ricovero d'urgenza in ospedale.

Alla distanza di 12 ore dall'ematemesi venne prelevato il sangue per l'azotemia che risultò di gr. 0,847 ‰. La cloruremia risultò di mgr. 545 %. La diuresi, nelle prime 24 ore successive alla emorragia raggiunse i 900 cc. e l'urina analizzata dette i seguenti risultati: p. sp. 1021, albumina e zucchero assenti, urea gr. 36,3 ‰, cloruri gr. 7 ‰, sedimento urinario: nulla di patologico.

Il malato subito dopo questo episodio emorragico venne tenuto rigorosamente in letto a digiuno con la sola somministrazione di ghiaccio ed acqua zuccherata e con il trattamento ipodermico di circa 500 cc. di soluzione fisiologica. Questo trattamento terapeutico venne continuato per tre giorni. La melena si protrasse in forma decrescente per circa una quindicina di giorni. L'azotemia saggiata dopo 4 giorni dall'inizio risultò di gr. 0,780; l'azoturia continuò molto pronunciata per tutti i quindici giorni oscillando fra una eliminazione di urea percentuale tra il 34 e il 39 ‰.

A melena cessata, l'azotemia risultò di gr. 0,650 ‰. In questo momento però intervennero alcune modificazioni nel quadro clinico, sotto forma di comparsa di un vomito da ingestione di alimenti, quasi incoercibile. Questo vomito si protrasse per vari giorni ed in questo periodo si ebbe a notare una notevole diminuzione della diuresi ed un ulteriore aumento dell'azotemia che toccò il valore di 0,970 ‰.

Riassumendo, in questo caso noi abbiamo osservato una iperazotemia insorgente subito dopo il fatto emorragico, accompagnata da iperazoturia spiccata e da cloruremia normale. L'azotemia andò diminuendo col decrescere della melena e non ritornò ai valori normali anche a melena cessata, ma però è da tenere in considerazione il fatto che a questo punto intervennero altri fattori, come il vomito, che certamente furono la causa in primo tempo dell'impedito ritorno alla norma e in seguito dell'ulteriore rialzo dell'azotemia.

Caso XII. — Dr. R. a. 37, impiegato.

Diagnosi: sindrome bantiana.

Soggetto ripetutamente a ematemesi e a melena.

Otto giorni prima del ricovero in Clinica, in periodo di relativo benessere, venne colto da ematemesi di modica entità. Il giorno precedente il ricovero ebbe copiose ematemesi e melena accompagnata a breve lipotimia. L'ematemesi si è ripetuto due volte poche ore prima dell'ingresso. Nei due primi giorni di degenza ebbe ancora una piccola ematemesi seguita da melena di scarsa entità.

Il primo giorno di degenza: es. ematologico: gl. r. 2.352.200, vl gl. 1,06, gl. b. 45.880 (molte forme metamielocitiche).

Es. urina: quantità 600 cc., p. sp. 1035, urea 39,64 ‰ (urea globale gr. 23,8), cloruri 4 ‰, sed. n. n.

Azotemia 1,238 %.

Cloruremia (sul siero): mgr. 579,15 %. Concentrazione proteica: 5,23. 1ª trasfusione.

Il giorno seguente: es. urina: quantità 900 cc., p. sp. 1021, urea 35,81 %.

Urea globale gr. 32,14, cloruri 3 %, sedimento: n n.

In quarta giornata di degenza: es. urina: quantità: 750 cc., p. sp. 1028, urea 40,92 ‰ (urea globale: gr. 30,75), cloruri 2 %, sedimento n. n.; ac. urico sul sangue: mgr. 7,64 %.

Seconda trasfusione. In 12ª giornata di degenza: azotemia 0,652 %.

Es. ematologico: gl. r. 22.325.000, v. gl. 0,91, gl. b. 9850 (rari metamielociti).

Durante la degenza ha sempre avuto febbre.

Il paziente era edematoso, itterico.

Caso XIII. — B. M., a. 37, mugnaio.

Diagnosi: emofilia.

Appartenente a famiglia di emofilici per il ramo materno. Soggetto ripetutamente a melena e a ematuria. Viene ricoverato durante una enterorragia di modica entità, che però si è ripetuta durante i primi giorni di degenza.

Al momento del ricovero in Clinica: Es. urina: urea 40,128 %, cloruri 5 %.

Due giorni dopo: esame urine: urea 30,09 %, cloruri 3 %. Cloruremia: mgr. 508,95 %. Azotemia: 0,977 %.

Es. ematologico: gl. r. 3.087.000, v. gl. 0,96 (in aumento lieve i reticolociti), gl. b. 18.972 (formula: n. n.

In 10ª giornata, cessata l'enterorragia: es. urine: urea 20,06 %, cloruri 7 %, azotemia 0,652 %.

Caso XIV. — F. M., a. 69, cuoco

Diagnosi: ulcera callosa perforante del piloro.

Da 4 anni il paziente soffriva di bruciore epigastrico post-prandiale, che si calmava con l'introduzione di alcalini, senza periodi di tregua. In seguito i disturbi erano andati aumentando di intensità, divenendo sempre più precoci, accompagnandosi ad irradiazioni dolorose al dorso.

Era diminuito notevolmente di peso.

All'e. o. nulla di notevole salvo un certo stato di denutrizione.

Al momento del ricovero in clinica: urina: cloruri 4 %, urea 30,09 ‰, nulla di notevole nel sedimento. Azotemia 0,847 ‰.

Il 5° giorno di degenza, improvvisamente il paziente venne colto da una copiosa ematemesi, seguita da melena abbondante, che si ripetè il giorno seguente.

L'azotemia (il 6° giorno di degenza) risultò di 1,760 ‰.

Nella notte il paziente decedette.

Autopsia. — Ulcera cronica perforante callosa del piloro. Enfisema acuto polmonare. Degenerazione torbido-grassa dei parenchimi.

Arterio sclerosi aortica.

Intestino, dall'ultimo tratto del digiuno in basso, pieno di sangue in notevole quantità.

CASO XV. — N. G., di a. 69, casalinga.

Cirrosi epatica, miocardite, ascite, ematemesi grave.

Circa tre mesi prima dell'ingresso in ospedale la p. cominciò a notare un aumento progressivo del volume dell'addome con dimagrimento generale. Nello stesso tempo cominciò ad accusare affanno da sforzo e tosse stizzosa.

All'ingresso in ospedale venne messa in evidenza un'ascite con edemi agli arti inferiori, tachicardia, dispnea e cianosi ai prolabi.

Le ricerche eseguite dettero i seguenti risultati: urine quantità giornaliera: 1000 cmc.; albumina tracce; p. sp. 1014; urea gr. 10,3 ‰. Azotemia 0,325 ‰; Cloruremia mgr. 532 %; Liquido ascitico, citrino; Rivalta negativa; Concentrazione proteica 1,5 %.

Dopo circa 10 giorni, durante i quali si assistette ad un progressivo aggravamento delle condizioni generali, una notte la p. improvvisamente ebbe un'abbondantissima ematemesi che si protrasse per parecchie ore per la quale si calcolò una perdita di sangue di quasi due litri.

La morte avvenne circa 36 ore dopo l'inizio dell'episodio emorragico.

Le ricerche eseguite a distanza di 24 ore dall'inizio dell'ematemesi dettero i seguenti risultati: azotemia gr. 0,586 ‰ (l'azotemia precedente di 24 ore l'ematemesi era gr. 0,521 ‰); cloruremia mgr. 585 %; urina: quantità 800 cmc.; p. sp. 1021; albumina tracce; urea gr. 23 ‰.

Autopsia. — Cirrosi atrofica tipo Morgagni Laennec a piccolissimi noduli.

Milza ingrandita, del tipo cirrotico.

Nulla di notevole al carico del cuore e dei polmoni.

Reni con infossamenti cicatriziali da arterio-sclerosi; degenerazione torbido-grassa parenchimale.

Esame istologico. — Fegato: epatite interstiziale cronica perilobulare. Grave sovvertimento della normale struttura, con formazione di pseudo lobuli. Attivi processi proliferativi dei condotti biliari. Chiari fenomeni regressivi delle cellule epatiche.

Rene: degenerazione parenchimatosa tossica assai spiccata dei tubuli contorti.

Le nostre osservazioni vertono su 15 casi che, come vediamo dalla presente esposizione, hanno messo in evidenza una iperazotemia post-emorragica di grado più o meno pronunciato, ad eccezione di un solo caso (XV) sul quale avremo modo di ritornare per la particolare sua importanza nell'argomento.

Prima di addentrarci nella questione patogenetica, ancora tanto oscura è necessario analizzare separatamente i risultati ottenuti nelle nostre ricerche per stabilire meglio la loro importanza.

I valori azotemici da noi riscontrati oscillano tra i valori minimi del 0,782 ‰ (caso III) e valori massimi del 3,22 ‰ (caso X) escludendo da questa statistica il caso XV nel quale non si ebbe rialzo azotemico.

L'altezza dei valori azotemici potrebbe stare in relazione diretta, secondo

la nostra statistica, con l'entità dell'emorragia in quanto vedemmo a contrapposto, che a scarse o piccole emorragie hanno seguito modiche iperazotemie.

Ad esemplificazione di ciò ricordiamo il caso III in cui l'iperazotemia precocissima, fu di gr. 0,782 ‰, mentre l'emorragia fu assai modesta, come si può dedurre anche dall'esame ematologico che mise in evidenza 5.222.400 globuli rossi per mmc. Viceversa uno dei valori azotemici massimi riscontrati, di gr. 2,086 ‰, fu osservato nel caso IX dove l'emorragia provocò una perdita di sangue di circa due litri.

In complesso quindi, queste nostre osservazioni sono in accordo con quanto affermano tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento, nell'aver cioè constatato un rialzo azotemico costante in tutte l'emorragie del tubo gastroenterico. Fa eccezione a questi Alsted che, su 28 casi, in 4 non avrebbe notato iperazotemia.

Le nostre osservazioni invece sarebbero in contrasto con quelle di Christiansen, che sostiene che iperazotemia si avrebbe soltanto in casi di emorragie di una certa entità, poichè, come abbiamo detto, anche in emorragie modicissime noi abbiamo messo in evidenza iperazotemia. Il caso III serve a documentare ciò e il caso a nostro avviso non può far nascere dubbi perchè la melena fu seguita in ospedale dal primo momento fino alla completa scomparsa; così come i valori azotemici, sempre in questo caso, furono seguiti scrupolosamente in quanto si poterono utilizzare i dati immediatamente precedenti la melena.

Le nostre osservazioni quindi starebbero piuttosto a documentare che l'entità dell'emorragia abbia importanza solo nel determinare valori iperazotemici elevati.

Riguardo all'intervallo di tempo intercorrente fra episodio emorragico e rialzo azotemico, noi abbiamo potuto constatare in 10 casi valori iperazotemici insorgenti nel raggio di 24 ore. Ciò ci è stato in parte concesso dal fatto che molti dei nostri malati vennero colpiti da una ematemesi o da una melena mentre erano in osservazione in ospedale. Negli altri casi la constatazione dell'iperazotemia fu tardiva, ma per la sola ragione che i malati vennero sotto la nostra osservazione dopo vari giorni dall'inizio delle emorragie. Dall'analisi quindi della nostra casistica risulta che l'iperazotemia può essere precocissima.

La sistematica determinazione della cloruremia ci ha permesso di trovare valori pienamente normali o ai limiti della norma, ad eccezione di un caso (c. X) nel quale venne trovato un valore patologico (mgr. 713 %); ma, come risulta dalla descrizione, si trattava di un iperteso con grave lesione renale di tipo arteriolosclerotico confermata poi dall'autopisia. Possiamo quindi affermare che, sempre nella nostra statistica, la cloruremia si è mantenuta nei limiti della norma e ciò in netto contrasto con quanto afferma Sucic che riferisce invece di aver trovato in ogni caso valori cloropenici. Del resto, a parte le determinazioni cloruremiche che essendo state fatte sul sangue in toto e non accompagnate da determinazione della clororachia potrebbero far sorgere il dubbio dell'esistenza di una cloropessia tissulare, la presenza di una forte eliminazione di NaCl con le urine, constatata in tutti

i nostri casi, fa escludere la forma cloropenica vera nella quale noi sappiamo essere di regola la diminuita eliminazione del cloruro di sodio.

Particolare interesse merita l'osservazione del comportamento dell'urea urinaria in questi casi di emorragie gastroenteriche, data la stretta relazione che intercorre fra valori ureici del sangue e quelli dell'urina.

Diremo subito che in cinque dei nostri casi (I-II-XI-XII-XIII) osservammo una vera iperazoturia i cui valori percentuali hanno toccato rispettivamente il 28 ‰, il 44 ‰, il 40 ‰, il 40 ‰ e il 37 ‰.

In altri sei (IX-V-VI-VII-XV) l'azoturia non fu spiccatissima ma tenuto anche conto della dieta rigorosamente aproteica, a cui per necessità erano sottoposti gli infermi, fu pur sempre superiore alla norma sì da poter parlare di vera iperazoturia. In due casi (IX-X) l'azoturia fu contenuta nei limiti strettamente normali. Nei rimanenti non venne fatta la determinazione urinaria.

Un punto da mettere in rilievo è il comportamento dei valori azotemici in rapporto al decrescere e al dileguare del fatto emorragico. Tutti i casi da noi presi in studio, meno uno, hanno dimostrato un netto parallelismo fra curva discendente azotemica e curva discendente emorragica.

L'eccezione è rappresentata dal caso V nel quale l'azotemia toccò i valori massimi non subito dopo la melena ma bensì dopo parecchi giorni e precisamente a melena in via di diminuzione.

Tutti i casi invece hanno dimostrato un identico comportamento della azotemia rispetto al cessare dell'emorragia nel quale momento ritornò sempre ai valori di partenza o ai valori normali.

Ricorderemo per ultimo, in via riassuntiva, che in tutti i casi, ad eccezione che in uno, venne constatata una anemia più o meno evidente in rapporto con l'entità della emorragia.

Volendo ora addentrarci nello studio patogenetico di questa particolare iperazotemia post-emorragica vediamo come possono essere utilizzati tutti gli elmenti che noi ci siamo sforzati di mettere in rilievo con le nostre ricerche. Indipendentemente dal volere fin d'ora ascrivere questa particolare iperazotemia alle forme extrarenali o a quelle renali, ci sembra necessario analizzare minuziosamente quanta parte abbia avuto il rene nei vari casi della nostra raccolta. A questo scopo noi abbiamo eseguito in un numero di casi le prove funzionali cliniche del rene (concentrazione, diluizione, prova della f. s. ft.) accanto alle comuni ricerche chimiche dell'urina, ed in altri, che vennero a morte, eseguito le ricerche anatomo istologiche sui reni.

Il caso VIII rivelò all'autopsia segni di arteriosclerosi renale. In questo l'iperazotemia fu di gr. 1,30 ‰, e constatata precocemente poche ore dopo l'inizio della emorragia. Che le lesioni renali riscontrate non siano la causa dell'iperazotemia lo dimostra l'osservazione che, immediatamente prima dell'episodio emorragico, l'azotemia saggiata aveva dato valori di 0,390 ‰ cioè perfettamente normali. D'altra parte l'esame chimico dell'urina aveva dimostrato una eliminazione ureica di gr. 23 ‰, male concepibile questa con una insufficienza renale.

Il caso IX è rappresentato da un ammalato di febbre tifoide che venne a morte; all'autopsia a carico del rene si notarono lievi fatti degenerativi (rigonfiamento torbido). I valori azotemici precedenti l'emorragia erano già

un po' elevati (gr. 0,847 ‰) ma si trattava, come abbiamo già detto, di un tifoso in periodo di stato altamente febbrile e pertanto ciò potrebbe giustificare la lieve iperazotemia che non raramente suole stabilirsi nelle malattie acute. Ciò nonostante l'azotemia subito dopo l'episodio emorragico subì un ulteriore aumento, toccando i valori di 1,80 ‰, in primo tempo e di gr. 2,086 ‰ in secondo tempo. Anche l'azoturia subì un aumento e da valori precedenti di gr. 12,64 ‰ passò a valori massimi di gr. 25 ‰ e ciò pur con la riduzione della dieta che in seguito alla enterorragia fu per necesità, ridotta alla sola somministrazione idrica.

Il caso X è rappresentato da un infermo di rene grinzo arteriosclerotico la cui diagnosi fu confermata all'autopsia. Già clinicamente ne era stata messa in evidenza la chiara sindrome e l'azotemia, prima dell'emorragia, che fu abbondante, era di gr. 1,63 ‰ elevandosi poche ore dopo a gr. 3,22 ‰ per ridiscendere, ad emorragia cessata, ai valori di partenza.

Il caso XIV ci mostra un infermo venuto a morte per perforazione di una ulcera pilorica; e nei reni alla autopsia si rilevarono segni di rigonfiamento torbido. L'azotemia passò dai valori di gr. 0,847 ‰ precedenti all'emorragia, a valori di 1,76 ‰.

Questi quattro casi, che furono i soli dove si potè constatare una lesione del parenchima renale, dimostrarono chiaramente che l'iperazotemia consecutiva all'episodio emorragico è perfettamente indipendente da ogni fattore renale diretto, concepito come insufficienza escretiva del rene. A maggior ragione, dimostrativo è proprio il caso X che essendo rappresentato da un soggetto nefritico ed uremico portatore di una azotemia stabilizzata su un determinato valore ci mostra un rialzo azotemico massimo post-emorragico che dilegua col dileguare della emorragia. Questa parentesi iperazotemica così strettamente parallela nel suo andamento al decorrere dell'emorragia e del suo estinguersi, mette in rilievo maggiormente quanto abbiamo detto. Questo per quello che riguarda i casi dove vennero constatate lesioni renali. Ma occorre ricordare che nella rimanente parte della casistica non si poterono dimostrare segni di alterazione del rene, sia attraverso il controllo autoptico sia attraverso quello clinico e funzionale.

Queste osservazioni coincidono con quelle di altri Autori (Sucic) che appunto vennero indotti ad escludere ogni partecipazione diretta del rene. Soltanto Meyler, che pure concorda nello stesso concetto, concede una certa importanza, fra i fattori patogenetici, alla diminuita disponibilità idrica per il lavoro del rene causata dall'emorragia, e aggravata dall'ipotensione, fattore quest'ultimo a cui ammette pure importanza Alsted. Insomma in certo qual modo si verrebbe a creare una insufficienza funzionale dell'emuntorio renale, sia per la scarsa disponibilità idrica sia per il grave squilibrio circolatorio creato dall'emorragia.

Ora a nostro parere, pur concedendo a queste considerazioni il loro fondo logico, non si può attribuire all'elemento renale maggior importanza di quella di fattore coadiuvante, ma non mai determinante, dell'iperazotemia.

Infatti male si adatterebbe a questa concezione il fatto di aver sempre constatato, come risulta dalla nostra statistica, e da quella di altri AA., una più o meno marcata iperazoturia in coincidenza del momento iperazote-

mico; e ciò anche in quegli infermi nei quali all'autopsia venne poi constatata una lesione renale; il che significa che l'iperazotemia non poteva essere devoluta esclusivamente al rene, per il fatto che quest'ultimo eliminava maggiori quantità di urea proprio durante l'innalzamento azotemico; senza aggiungere che in molti dei nostri casi trovammo tutte le prove funzionali del rene normali e mancarono l'ipotensione arteriosa e l'oliguria, pur in coincidenza di elevate iperazotemie.

Esclusa quindi l'origine renale diretta dal fenomeno non resta che ricercarne la patogenesi nei vari fattori extrarenali. Già abbiamo visto come Sučic, in base alla constatazione di una cloropenia nei suoi casi, abbia attribuito a questa ogni importanza tanto che questo A. venne portato a considerare queste iperazotemie come forme da mancanza di sale. La cloropenia a sua volta deriverebbe dall'enorme perdita di liquidi e di sali per l'emorragia, analogamente a quanto succede, con altro meccanismo, nei vomiti incoercibili da stenosi intestinale alta. Ora, a parte quanto già uno di noi ebbe a sostenere in un precedente lavoro, che cioè le azotemie per mancanza di sale in fondo si riducono a forme iperproduttive associate e aggravate dalla cloropenia, ma non da queste direttamente determinate, la nostra casistica non ha messo in evidenza neppure un caso accompagnato da diminuzione del tasso dei cloruri nel sangue. Altri AA. del resto hanno fatto rilievi concordi ai nostri, mentre all'opposto Borst trovò addirittura valori cloruremici superiori alla norma e parla di ritenzione del NaCl.

Così brevemente esaminata e lasciata in disparte la questione concernente il ricambio del cloruro sodico ci sembra più agevole risalire al concetto di iperazotemia iperproduttiva. A sostegno di ciò acquista particolare valore l'osservazione che in tutti i nostri casi si ebbe una iperazoturia più o meno pronunciata, ma che a volte raggiunse cifre molto elevate, come in un caso nel quale l'urea urinaria raggiunse il 44 ‰.

Analogamente avemmo a constatare il decrescere dell'azoturia col decrescere dell'azotemia. L'azoturia acquista poi particolare importanza, perchè, come già avemmo a notare, nei nostri casi si trattava di malati che per necessità terapeutiche vennero tenuti lungamente ad una dieta aproteica. Per quale ragione dunque avvien in occasion dell'episodio emorragico un aumento di produzione di urea o meglio un'alterazione nel ricambio azotato tale da determinare così cospicui rialzi azotemici?

L'episodio emorragico preso a sè non può essere invocato a genesi di tale fenomeno perchè noi sappiamo che anche a cospicue emorragie esterne non seguono variazioni dell'azotemia. Ciò è confortato del resto dalle recenti esperienze di Sucic, che non potè notare iperazotemia a seguito di salassi di una certa entità. È dunque necessario che l'emorragia avvenga nel tubo digerente o meglio nel primo tratto dato che non sono note simili forme in emorragie del grosso intestino o del retto. A noi pare opportuno a questo proposito, fare notare che anche nelle iperazotemie da stenosi intestinali ha valore la sede della stenosi, che generalmente bisogna che sia alta per creare la sindrome iperazotemica. Parrebbe quasi, da questi azzardati confronti, che il tratto digiuno-duodenale dell'intestino fosse una sede di particolare importanza come punto di partenza di una situazione abnorme che ha il suo epilogo nell'aumento dell'azotemia. Non è facile attraverso aride

ipotesi risolvere o anche solo addentrarsi in problemi tanto complessi; c'è necessità dunque limitarci all'esposizione di rilievi dedotti dalla semplice osservazione. Che sia l'assorbimento del sangue stravasato nel digiuno ileo a creare l'iperazotemia fu già supposto da alcuni; nè ci pare che l'esperienza di Sucic che con l'ingestione di sangue arrostito non riprodusse il fenomeno, sia sufficientemente dimostrativa, perchè non riproduce a nostro avviso la condizione esatta che si verifica in patologia. D'altra parte noi abbiamo osservato un caso nel quale l'emorragia fu esigua, ma pur tuttavia sufficiente a dare iperazotemia e questo male si comprenderebbe con il credere che la causa ne sia stata l'assorbimento di quel poco sangue stravasato.

Resterebbe da prendere in considerazione un concetto già espresso da Meyler che tali rialzi azotemici siano legati alla desidratazione dell'organismo, determinata e dall'emorragia e dalla deficiente introduzione di liquidi a cui abitualmente sono assoggettati tali infermi, concetto questo che si ricollega alla questione patogenetica dell'azotemia extrarenale in genere e a quella cloropriva in specie. In tal modo la disidratazione potrebbe elevare l'azotemia attraverso un duplice meccanismo: primo, diminuendo l'apporto di acqua ai reni e pertanto limitando l'escrezione ureica dato che il rene non può concentrare l'urea oltre una determinata soglia, secondo, provocando una reale disidratazione cellulare e pertanto favorire il processo di disintegrazione proteica, invocato da molti a genesi delle iperazotemie extrarenali.

A noi pare che questo concetto, non trovi sufficienti prove di documentazione in quanto, ad esempio, nei nostri casi mancarono sempre i segni di una forte disidratazione come l'oliguria vera e propria, mai avendo noi tralasciato di soccorrere i malati con sufficienti quantità di liquido per via orale e parenterale. Inoltre anche nei casi nei quali la diuresi fu limitata trovammo presente una marcata iperazoturia, male conciliante con l'ipotesi di una azotemia da ritenzione. Meyler invoca anche l'azione contemporanea del digiuno, ma anche per questo fattore vale la nostra osservazione di casi che, dimostrando una precocissima comparsa dell'iperazotemia post-emorragica, vietano di invocare una influenza diretta o per lo meno unica di questo elemento. Ci sembra dunque che attraverso questa disamina i vari elementi separatamente considerati non siano sufficienti a dare spiegazioni di un fenomeno di tal fatta, pur non negando ad essi una certa importanza come fattori coadiuvanti, sia isolati, sia associati, a seconda dei casi. Ma quel che è certo è che la causa vera determinante, sfugge almeno per quello che riguarda l'intimo meccanismo fisiopatologico.

Noi vorremmo richiamare l'attenzione su un fattore che per la verità non è stato finora preso in considerazione dai vari AA. che hanno studiato l'argomento, mentre che la sua importanza non è sfuggita a tutti coloro che hanno studiato più estesamente la questione delle iperazotemie. Vogliamo alludere con ciò all'importanza del fattore epatico.

Infatti in certi casi di iperepatismo Roch ha segnalato una iperazotemia accompagnata ad iperazoturia; tale iperatotemia è anche segnalata da Duval e Roux nelle prime ore che seguono gli interventi chirurgici come conseguenza dell'iperfunzione epatica che porta all'iperpolipeptidemia post-operatoria. Anzi questi AA. si elevano contro l'opinione della maggioranza dei

chirurghi che attribuiscono senza discernimento all'innalzarsi del tasso ureico nei giorni seguenti l'intervento un valore prognostico, facendo notare che se c'è innalzamento dell'urea contemporaneamente a quello dei polipeptidi la prognosi può non essere grave per la ragione che l'innalzamento dell'urea è provocata dall'iperfunzione epatica e a sua volta causata dall'aumento dei polipeptidi.

Ci sembra quindi che queste nozioni siano sufficienti se non altro a richiamare l'attenzione sull'importanza del fegato anche per quello che riguarda il nostro argomento. A questo proposito citeremo l'osservazione di uno dei nostri casi che si è distaccato dai rimanenti per il comportamento dell'azotemia in occasione dell'episodio emorragico. Si tratta del caso XV rappresentato da una inferma di grave cirrosi epatica tipo Laënnec che venne a morte in seguito a profuse emorragie da varici gastriche. La diagnosi fu confermata all'autopsia e l'esame istologico del fegato mise in evidenza fatti degenerativi gravi a carico delle cellule epatiche accanto al quadro classico delle epatite interstiziale perilobulare.

L'esame istologico del rene dimostrò, accanto a lievi fatti degenerativi glomerulari, spiccatissime lesioni degenerative necrotiche dei tubuli contorti. In questo caso l'azotemia precedente l'emorragia era di gr. 0,52 ‰ e l'azoturia di gr. 10 ‰. Dopo l'ematemesi, che fu imponente e protratta fino all'exitus, l'azotemia toccò come valore massimo gr. 0,586 ‰ e l'azoturia gr. 23 ‰ mentre la cloruremia dette un valore di gr. 0,585 ‰ vale a dire normale.

Questo caso è l'unico della nostra statistica che non ha dimostrato una iperazotemia post-emorragica dato che non si può parlare di iperazotemia per la semplice differenza di una frazione di gr. 0,065. Pur tuttavia ha messo in evidenza un modico rialzo dell'azotemia. A nostro avviso ci pare elemento di particolare importanza l'avere riscontrato all'autopsia i segni di una grave lesione epatica che, in riferimento a quanto abbiamo più sopra accennato, potrebbe con giusta ragione venire invocata come condizione particolare atta a impedire l'elevarsi dell'azotemia.

Per la verità nella nostra casistica figura un altro caso di cirrosi epatica tipo Morgagni Laënnec (caso VIII) ma in questo trovammo l'iperazotemia con gli identici caratteri dei rimanenti casi. Ciò verrebbe in certo qual modo a negare l'importanza del fattore epatico e precisamente di quanto abbiamo argomentato sulla base dell'altro caso di cirrosi epatica. Sennonchè per intendere meglio è necessario ricordare il diverso comportamento clinico dei due casi. Nel primo, nel quale non si ebbe iperazotemia la morte avvenne per coma epatico e l'emorragia, per quanto imponente, non fu che un epifenomeno, nell'altro nel quale si ebbe iperazotemia la morte avvenne in conseguenza diretta dell'emorragia che intervenne in un momento della malattia fondamentale ancora compatibile con una lunga sopravvivenza e quindi presumibilmente in un momento ancora lontano dall'insufficienza epatica terminale.

A comprova di ciò riferiamo che nel primo di questi casi le lesioni epatiche parenchimali constatate furono imponenti e tali da giustificare la completa insufficienza funzionale.

Da questo confronto ci pare piuttosto che, anzichè contradire, il secondo

caso appoggi gli argomenti da noi addotti circa l'intenzione di voler richiamare la mente sopra il fattore epatico a sostegno della genesi di queste iperazotemie.

Certo in tal modo si verrebbe a considerare il fegato come la sede necessaria dell'alterato metabolismo ureico in tali iperazotemie post-emorragiche e di conseguenza si verrebbe a considerare queste come forme tipicamente da iperproduzione. Ciò per altro non spiegherebbe ancora il meccanismo vero o meglio la causa prima del fenomeno, ma noi non vogliamo sulla base di queste semplici osservazioni affermare un concetto che ci affiora soltanto alla mente. Ripetiamo che è nostra intenzione soltanto richiamare l'attenzione su quanto abbiamo detto e sui dati da noi esposti e messi in rilievo che potranno tutt'al più servire di base ad ulteriori ricerche dirette in questo senso.

Vorremmo ora accennare al valore prognostico e diagnostico di queste forme. Molti AA. hanno insistito sul fatto che l'iperazotemia aggrava notevolmente la sindrome. Noi riferiamo che non abbiamo mai trovato segni uremici anche nei casi con cifre azotemiche elevate ed anche in quel caso sicuramente renale che andò incontro ad un ulteriore aumento dell'azotemia per la sopravvenuta melena; nè ci parve che nei vari casi le condizioni del malato abbiano subito un aggravamento in diretta relazione all'episodio azotemico.

Circa il valore diagnostico ci sembra opportuno invece sottolineare l'importanza del fatto sia nel senso di valutare questa iperazotemia secondo il suo giusto valore, sia nel senso di darne importanza per eventuale indice di emorragia del tubo gastroenterico dato che, come abbiamo visto, la sua insorgenza è precocissima.

RIASSUNTO.

Sono stati presi in esame quindici casi di emorragie di varia entità del tubo digerente, nei quali fu studiato il comportamento dell'azotemia in rapporto all'emorragia stessa. In questo studio vennero presi in considerazione anche i valori della cloruremia, della diuresi e dell'azoturia percentuale e globale. In sette casi che vennero al tavolo anatomico furono eseguite anche ricerche istologiche sui parenchimi renale ed epatico. Tutte le suddette ricerche hanno permesso di considerare i rapporti esistenti fra iperazotemia, cloruremia, azoturia, diuresi e condizioni del rene.

Attraverso lo studio eseguito sono emerse le seguenti osservazioni:

1) in tutti i casi, salvo uno, di emorragia del tubo gastro-enterico, comparve una iperazotemia di entità variabile non direttamente proporzionata, entro certi limiti, all'entità dell'emorragia, confermando in questo quanto era già stato riscontrato dal Sucic, Ingegno, Meyler e Christiansen;

2) l'iperazotemia si dimostrò precocissima in quei casi nei quali la ricerca potè essere eseguita a brevissima distanza dall'emorragia, tanto che in un caso si notarono valori iperazotemici già alla prima constatazione della melena;

3) l'iperazotemia fu costantemente accompagnata da iperazoturia più o meno marcata, confermando con questo quanto fu già notato da Meyler e avvalorando il concetto che tali iperazotemie si comportano come le forme extrarenali da iperproduzione;

4) l'iperazotemia si dimostrò dissociata da variazioni cloruremiche, diversamente da quanto affermano altri AA., come Sucic, che farebbero rientrare queste forme in quelle cloropeniche;

5) l'iperazotemia non parve legata a lesioni dell'apparato renale, come dimostrarono le esplorazioni funzionali e i rilievi autoptici;

6) l'iperazotemia non parve dipendente dalla disidratazione dell'organismo e dal digiuno;

7) fra i fattori patogenetici venne posta in rilievo l'importanza del fegato come centro di iperproduzione ureica, e ciò sulla base delle osservazioni dedotte da un caso di grave lesione parenchimale epatica;

8) da ultimo venne messo in rilievo il valore diagnostico di tali iperazotemie.

BIBLIOGRAFIA.

ALSTED G. *Further studies on azotemia following hemorrhage in the digestive tract.* Amer. Journ. M. Sc., 12, 1936.

AZZOLINI G. *Sulla patogenesi della così detta « azotemia cloropriva »*. Arch. Pat. Clin. Med., vol. 14, 1935.

BORST J. G. *Kochsalzretention und Azotämie nach grossen Magenblutungen.* Nederl. Tijdschr. Geneesk, 1936, 2310.

ID. *Ueber Erhöhung der Kochsalz und Harnstoffgehaltes und Erniedrigung des Albumingehaltes des Blutes bei Patienten mit starken Magenblutungen.* Z. Klin. Med., 130, 1936.

CHRISTIANSEN Z. *Hyperazotämie bei massiger intraintestinale Blutung.* Hosp. Tid. 1935, 1057.

FIESSINGER N. *Les exploration fonctionnelles.* Masson, 1937.

INGEGNO A. *The elevated blood urea of acute gastrointestinal hemorrhrage and its significance.* Amer. J. Med. Sc., 190, 1935.

MEYLER L. *Urämie durch Blutverlust.* Nedesl. Tijd. Geneesk, 1935, 3722.

ID. *Extrarenale Urämie.*

ID. *Uramie due to dehydration.* Acta Med. Scand., 90, 475, 1936

SUCIC D. *Akute Azotämie bei grossen gastrointestinalen Blutungen.* Kl. Woch., 1935, Bd. II.

III.

CLINICA ODONTOIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. R. D'ALISE.

Elaborazione e perfezionamento del metodo colorimetrico per la determinazione del contenuto di rodano solfocianato nella saliva

ALBERT REISSNER.

« Non v'è forse oggidì un campo di ricerca più fertile della ricerca qualitativa sulla saliva con la registrazione contemporanea e minuziosa delle condizioni dentali ed orali ». Queste parole di Black (5), noto rappresentante dell'odontoiatria americana, conservano ancora oggi il loro pieno valore. Sfogliando la letteratura delle ricerche sulla saliva compiute nei vari paesi, si rileva che i risultati raggiunti sono estremamente contraddittori. Le cause di ciò sono: il numero troppo piccolo delle serie esperimentali, la secrezione della saliva provocata da agenti chimici, ma in prima linea il metodo insufficiente o poco pratico tanto della raccolta, della filtrazione, quanto anche dell'analisi chimica consecutiva. Da ciò risulta che un gran numero dei risultati finora pubblicati difficilmente può essere utilizzato per confronti o per la determinazione dei valori fisiologici.

La nostra Clinica si occupava già da molti anni dello studio della saliva; doveroso menzionare a proposito le osservazioni fatte da R. D'Alise. Nell'*Arch. di Scienze Biol.*, vol. II, 1921, egli ha comunicato i risultati dei suoi esperimenti con speciale riguardo alla concentrazione degli ioni H della saliva nell'uomo e la loro importanza nell'eziologia della carie dentale. Quasi contemporaneamente al D'Alise ed indipendentemente da lui ho fatto anch'io estese ricerche sulla saliva. Dopo lunghe serie esperimentali mi sono formato l'opinione che il campo d'azione della saliva non si limiti come si ammise fin'allora solo al cavo orale, ma che la saliva abbia ricevuto dalla natura ancora altri compiti — non ultimo quello riguardante il metabolismo — a favore dell'organismo intero. La mia opinione fu affermata recentissimamente dalle osservazioni compiute nelle Cliniche viennesi dello Eppinger e dello Eiselsberg (12), avendo pure loro rilevato che il meccanismo d'azione della saliva esercita, anche all'infuori del cavo orale, un'influenza decisiva sui processi metabolici fisiologici e patologici.

Le mie esperienze eseguite in Laboratorio e quelle fatte nelle diverse Cliniche mi hanno chiaramente dimostrato che la saliva è un barometro straordinariamente sensibile per le minime alterazioni avvenute nell'organismo. Come noi possiamo limitare oppure aumentare la secrezione con mezzi chimici, così possiamo anche ottenere variazioni per cambiamenti alimentari o somministrando medicamenti — iodio o preparati ferrosi (per l'affinità dello zolfo al ferro) — che permettano di concludere senz'altro sull'importanza essenziale della saliva nei processi metabolici del nostro organismo. In queste osservazioni cliniche constatai che si può utilizzare a scopi diagnostici tanto la quantità quanto la qualità della saliva totale, ed in ciò un componente della saliva, il sale doppio rodanato di potassio, ha un compito notevole.

La letteratura su questo componente della saliva è piena di contraddizioni. Non si sa oggi ancora determinare con precisione in tutti i casi la presenza e l'importanza del rodano nella saliva. Già nei miei lavori precedenti mi sono schierato contro l'asserzione che il rodano non si trovi costantemente nell'organismo umano e che per lo più non si riscontri affatto negli animali.

Sebbene io non pubblichi ancora in questo lavoro tutti i risultati delle mie diverse serie sperimentali, si può tuttavia concludere dai risultati finora raggiunti che il rodano si trova nell'organismo umano sano già 24 ore dopo la nascita. Contrariamente a tutte le comunicazioni che negano l'esistenza del rodano ho constatato ultimamente nella Clin. Ostetr. della R. Università di Napoli (dir. prof. Cappellani) che i neonati 24-48 ore dopo la nascita hanno nella saliva un contenuto di rodano visibile, che aumenta di settimana in settimana, fino alla morte e che esso si riscontra quasi nella stessa maniera nell'organismo animale. Anzi, osservazioni lunghe lasciano supporre che la sua presenza sia di *natura ubiquitaria*, per es. nel sangue [Bernard (4), Bruylant (6)], nell'urina [Gscheidlen (15)], nel latte [Kobert (21), Musso (33)], nel liquido lacrimale e nasale [Muck (31)], nel sudore [A. Meyer (27), Mathis (25)], nel succo gastrico [Nencki (34)], nella maggior parte degli organi ghiandolari [Edinger e Clemens (9)]. Constatai la presenza del rodano fra l'altro anche in galline ed anche nell'albume delle uova da queste deposte. Le mie osservazioni al riguardo sono state confermate da Leared in Proc. of the Roy. Soc. London 18. La presenza del rodano nell'albumina potrebbe indicare che il rodano abbia un'importanza molto maggiore per la costituzione e la conservazione degli esseri viventi di quanto si ammise finora. L'importanza del rodano per il decorso di diversi processi biologici viene inoltre illustrato dalla sua presenza nel regno vegetale. Esso si trova nel succo appena spremuto della cipolla (allium cepa) in forma di acido sulfocianico che viene trasformato in rodonato di potassio innocuo per mezzo dello zolfo contenuto nel tubo gastrointestinale. Con questo chimismo si disintossica e si rende utile all'organismo il cianogeno contenuto anche in diverse altre piante come funghi (allium sativium, cochlearia amoratia, raphanus sativius, capparis spinosa), in erbe come cochlearia officinalis ecc. e nei noccioli di mele, di pesche, di cotogne, di pere e di ciliege. Mi riservo di approfondire queste constatazioni e la loro utilizzazione a scopi nutritivi e terapici in altro luogo.

Se queste constatazioni finora non furono registrate con più precisione

e non ancora abbastanza valutate, ne saranno responsabili i metodi insufficienti della raccolta e l'apprezzamento scarso della sostanza agente: il rodanato di potassio. Come abbiamo su accennato i risultati di lunghe serie sperimentali possono essere confrontati senza obbiezioni solo se si usa un procedimento sicuro possibilmente identico così nella preparazione del materiale base come nell'analisi chimica.

Le proposte fatte al riguardo nei miei diversi lavori (36-40) sono state applicate negli ultimi 10 anni con preferenza nelle Cliniche americane (3), austriache (12) e tedesche (18) e sono state inserite in diversi trattati come per cc. nel Manuale di Biochimica dell'Oppenheimer (45), nel Trattato di Fiosologia di Rosemann (35) e nella Medicina interna di Veit (46), nel Manuale di Condorelli (tecnica microchimica, 1931, p. 256) ed altri.

Siccome dalle mie osservazioni risultava che il contenuto in rodano della saliva di una persona sotto esperimento subisce entro le 24 ore diverse oscillazioni (vedi i mei lavori anteriori), è raccomandabile di procedere nelle

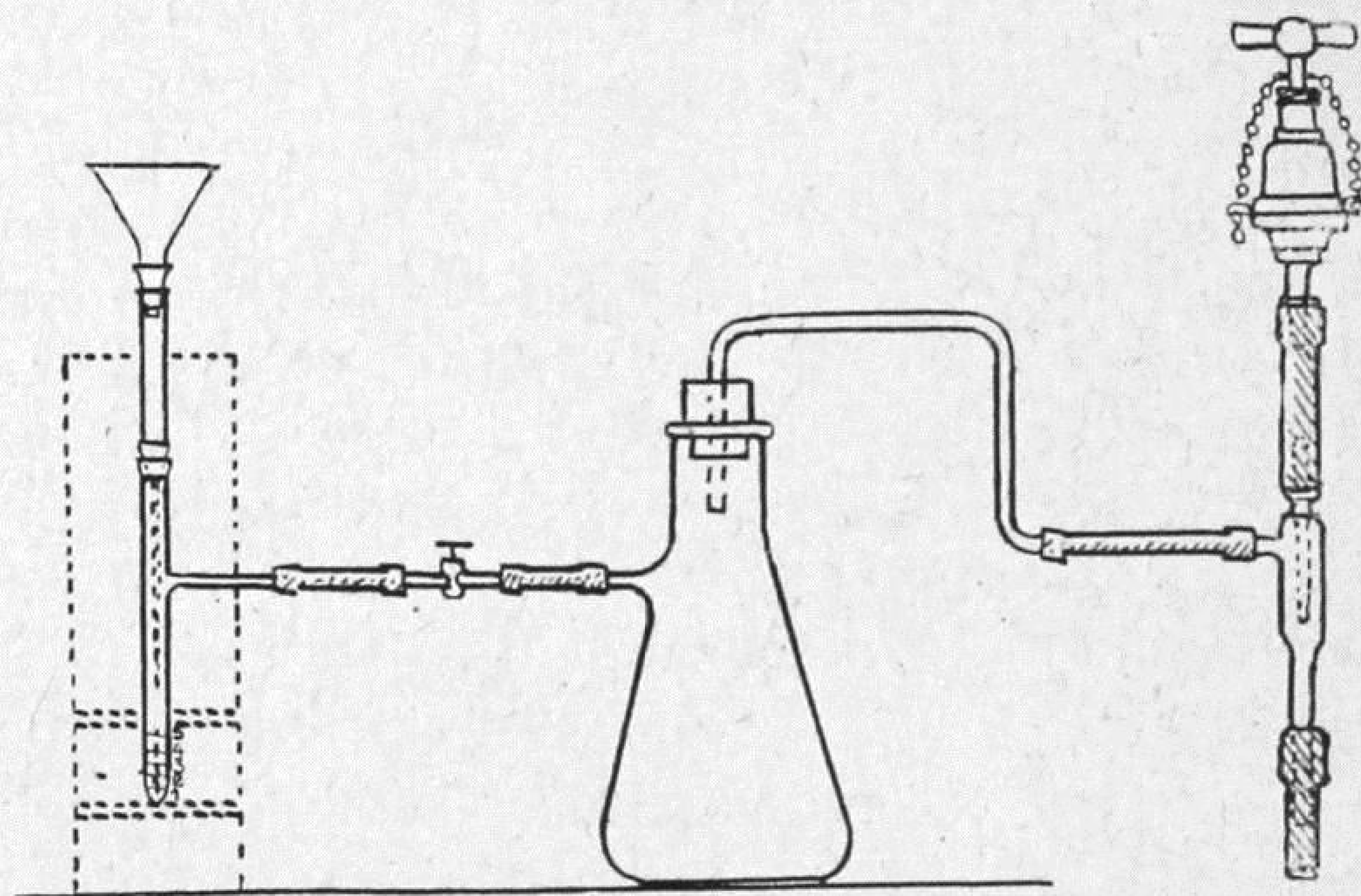


Fig. 1. — Filtrazione della saliva con pompa a getto d'acqua secondo A. Reissner.

ricerche a serie in maniera tale da raccogliere il campione di saliva sempre sotto uguali condizioni. Si fa emettere in una provetta la « saliva di riposo » della persona di esperimento, tenuta a digiuno, senza che questa si sforzi a succhiare o ad espellere. Ritengo fonte di errore far sciacquare previamente la bocca, perchè ne può risultare una diluizione con acqua. Quando si tratta di donna si badi che il rossetto sia previamente levato. Contrariamente alle grandi quantità salivari, raccomandate nel passato, sono l'autore di fare emettere solo piccole quantità (2-4 cmc.) poichè nella produzione di quantità sforzata (saliva da irritazione) potrebbe facilmente comparire un affaticamento indesiderato delle ghiandole salivari e crearsi così una nuova fonte d'errore.

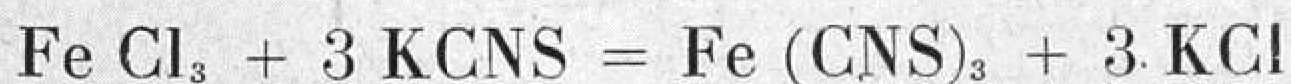
Si inumidisca poscia leggermente colla saliva ottenuta un pezzettino tanto di una carta da filtro non troppo sottile, che corrisponda nella grandezza al fondo dell'imbuto di Hirsch sopra illustrato. Questo foglietto inumidito viene quindi messo sul fondo dell'imbuto e quest'ultimo montato, dopo aver inserito un pezzo di unione di vetro (v. fig. 1), su una provetta graduata con braccio laterale. La saliva viene poi lentamente versata nell'imbuto di Hirsch e filtrata attraverso una pompa a getto d'acqua (v. fig. 1). Mediante il precedente inumidire della carta da filtro e spremendo frequentemente questa con un bastoncino di vetro sterile si ottiene un'adesione mag-

giore e quindi l'estrazione massima del rodano. Per l'omissione di questi piccoli artifici e per il tempo della filtrazione risultano notevoli differenze. Naturalmente tutti i recipienti debbono essere sterili e perfettamente asciutti. Raccomando di mettere in funzione all'inizio soltanto assai lentamente la pompa a getto d'acqua ed aprire completamente il rubinetto soltanto man mano. In questa maniera si ottiene in 5 minuti un filtrato perfetto. Nelle salive troppo viscose ed in quelle che mostrano particolarmente molti corpuscoli salivari oppure altri componenti più solidi, dopo la filtrazione può comparire un certo intorbidamento. In questi casi si filtra un'altra volta ed in un tempo ancora più lento. Soltanto in casi assai rari si deve eliminare l'albumina della saliva disseccandosi il filtrato ed estraendo parecchie volte con alcool il residuo asciutto.

In questa preparazione della saliva si evitano gli inconvenienti tanto spesso criticati come per es. l'intensa formazione della schiuma e di bollicine, specialmente quando durante il procedimento di filtrazione si apre e si chiude frequentemente il rubinetto d'unione di vetro. Prima di preparare ulteriormente il filtrato già limpido, si deve registrare con precisione la quantità comodatamente leggebile in cmc. sulla provetta graduata.

Per l'analisi chimica del filtrato di saliva sono a nostra disposizione i seguenti metodi: il metodo jodometrico secondo Rupp e Schild (42) e quello di Thiel (42), le descrizioni di Edinger e Clemens (9), il metodo di Munk (32), quello di Hoppe-Seyler (19), il metodo di Alt (1) e quello spettranalitico di Vierordt (44). Questi metodi sono troppo complicati e lunghi per il nostro caso e utilizzabili in preferenza solo per le analisi di urina. Ma poichè grandi ricerche in serie formano la condizione fondamentale per la ricerca e per la determinazione di risultati preziosi, in questo campo possiamo considerare solo il metodo colorimetrico. A questo scopo ci servono gli apparecchi di Edinger e Clemens (9), di Duboscq e Authenrieth-Königsberger (2).

Nei miei esperimenti non ho usato nessuno dei metodi sopra descritti ed ho tentato di giungere ad una determinazione del rodano che sia la più esatta possibile. Per la determinazione colorimetrica del rodano nella saliva è maggiormente indicato il cloruro di ferro. Una volta si aggiungeva ai campioni di saliva una quantità non dosata di liquor ferri sesquichlorati officinalis. Così si ottengono rodanati rossastri e si riconosce la presenza del rodano per una colorazione rosso ciliegia specifica più o meno intensa secondo la quantità del rodano. Secondo Roscoe e Schorlemmer (41) ed anche secondo Gmelin (13) e Kraut (22) e Graham-Otto (14) si forma così un solfocianato di ferro della formula



$$Fe\,Cl_3 + 3\,KCNS = Fe\,(CNS)_3 + 3\,KCl$$

Gli esperimenti eccellenti di Krüss e Morath (23) dimostrano che questa equazione non è giusta. Risulta dagli esami di questi autori che non si formano rodanuri di ferro, ma rodanati doppi di ferro secondo la formula



$$9\,KCNS - Fe\,(CNS)_3$$

Questa formazione complessa rendeva difficile anche il procedimento pratico nei metodi precedenti. La soluzione di cloruro di ferro trovantesi in commercio secondo la mia opinione è *cinque volte più forte del necessario* per essere adatta ad una determinazione quantitativa del rodano nella saliva.

La colorazione gialla intensa del cloruro di ferro di concentrazione troppo alta sopraffà la colorazione rossastra leggera propria del rodanato di potas-

sio di concentrazione debole. Specialmente a questo fatto si possono ricondurre molte fonti di errore nelle quali la presenza del rodano venne notata come troppo bassa od addirittura inesistente (Harndt e Schmeink). Nel mio lavoro (Deutsche Zahnärztliche Wochenschrift, 1930, IV e XI) mi sono occupato estesamente di questi problemi ed ho dimostrato mediante diverse serie sperimentali che i dati di Harndt e Schmeink (16, 17 e 44) sono fondati su false premesse o su metodi imprecisi. L'esattezza delle mie determinazioni colorimetriche venne confermata fra altri da Hauenstein nei « Fortschritte der Zahnheilkunde » di Misch (1932, pag. 152).

Si cercava di eliminare con l'aggiunta di acidi i difetti comparsi nell'adoperare la comune soluzione di cloruro di ferro trovantesi nel commercio. Il Kantorowicz (20) aggiungeva acido acetico ai suoi campioni di saliva. Aggiungendo aceto acetico al cloruro di ferro otteniamo soli complessi meno rossi del necessario. Perciò non dobbiamo usare l'acido acetico negli esperimenti per la determinazione del rodano. Il Kantorowicz faceva però anche un altro errore usando una soluzione fisiologica di cloruro di sodio per la diluizione. È noto che i cloruri diminuiscono considerevolmente la sensibilità della reazione. Vorrei illustrare ciò con un esperimento semplice:

Io presi una soluzione di cloruro di ferro (descritta più estesamente negli esperimenti sotto illustrati) e la diluii con acqua finchè la soluzione sembrava essere quasi incolore. Aggiungendo cloruro di sodio o di magnesio a questa soluzione quasi incolore comparve subito il cloruro giallo della soluzione di cloruro di ferro usata. Già per queste sole ragioni gli esperimenti di Kantorowicz possono essere soltanto paragonati fra loro e lo scarso contenuto percentuale dei campioni di saliva condizionatamente con i risultati di altri scienziati.

Le serie sperimentali più note furono fatte adoperando acido cloridrico e pubblicate dal Michel (28). Si cercò con questo mezzo di eliminare lo svantaggio delle concentrazioni troppo forti delle soluzioni di cloruro di ferro officinale. per dimostrare che ciò non riesce porto delle semplici prove:

a) 5 cc. di rodano al 0,02 % + 0,5 cc. $FeCl_3$ + 0,5 cc. HCl 1/10 N + + 4 cc. H_2O;

b) 5 cc. rodano 0,02 % + 0,5 cc. $FeCl_3$ + 4,5 cc. H_2O.

In ambedue le prove la cifra registrata sul colorimetro che più tardi illustreremo ammontò a 8; ciò vuol dire che abbiamo gli stessi risultati con o senza l'aggiunta di acido cloridrico. Non si ottiene dunque una colorazione rossa più intensa con questa aggiunta, poichè la soluzione di cloruro di ferro usata contiene già per sè dell'HCl. Un altro svantaggio di questa soluzione combinata e relativamente forte di cloruro di ferro più acido cloridrico sta nel fatto che conservandola nel colorimetro si forma un precipitato considerevole. Si tentò di eliminare tale inconveniente determinando colorimetricamente la soluzione ritenuta adatta e mettendo davanti agli sperimentatori un cuneo fuso artificialmente colorato corrispondente alla colorazione di questa soluzione. Conveniamo che è più facile lavorare con questo cuneo colorato e bell'e pronto, ma d'altra parte vi sono tanti svantaggi che non ci si dovrebbe sottrarre a quella piccola fatica di prepararsi ogni singola volta un'altra soluzione del cuneo. Con questa piccola fatica che consiste nel riempimento giornaliero del cuneo (5 min.) si è in grado di soddisfare i due postulati cardinali che necessitano per la determinazione

colorimetrica del rodano nella saliva: *il massimo della colorazione in rosso e l'eliminazione della colorazione gialla turbatrice prodotta dal ferro.*

Per poter soddisfare questi postulati ho fatto estesi esperimenti. La via che ho scelta allo scopo di raggiungere la migliore reazione possibile si può intravvedere in una raccolta delle mie serie sperimentali. Come prova che le mie indicazioni approssimative trovantisi spesso nella letteratura in riguardo così al cloruro di ferro come alla specie ed alla concentrazione dell'acido sono erronee, servono i protocolli dei miei esperimenti:

Fe = soluzione di ferro	Rh = soluzione di rodano
a) 0,1 %	*a*) 5 %
b) 0,01 %	*b*) 0,05 %
c) 0,001 %	*c*) 0,005 %

Prove di soluzioni di Fe + Rh in parte con, in parte senza l'aggiunta di HCl.

	senza HCl	con HCl
I. Rhc 10 — 15 cc. + Fe fino a 10 cc. .	—	—
II. Rhc 10 cc + Feb 5 cc.	reaz. evidente	reaz. intensificata
III. Rhc 5,5 cc + Fea 0,5 cc.	» intensa (già con una goccia)	» »

Nella letteratura si riportano principalmente solo esperimenti con aggiunte di HCl e acido acetico. Mi interessava quindi di osservare il comportamento delle miscele adoperando altri acidi.

I miei esperimenti I, II e III e adoperando:

1) acido solforico 2 cc. 1 : 5	reazione indebolita, dunque inutilizzabile.
2) acido fosforico 1 cc. 1 : 7	decolorazione completa, dunque inutilizzabile in seguito alla formazione dei complessi di ferro.
3) acido acetico 30 % 0,1 cm.	inutilizzabile, perchè la colorazione in rosso avviene già aggiungendolo al Feb (v. S.) senza l'aggiunta di rodano. Si forma un composto complesso di acetato di ferro.
4) acido nitrico 33 %	non adatto per l'azione dell'acido nitroso. Colorazione in rosso senza aggiunta di rodano.
5) acido nitrico bollito 10 %	la bollitura distrugge l'acido nitroso che si volatilizza. Aggiungendolo ora alla soluzione di ferro non avviene più colorazione rossa, perciò adatto.

Poichè la letteratura non menziona mai questo acido nitrico bollito al 10 % mi interessava da un lato di osservare se quest'acido intensificasse anche la reazione e dall'altro se esso superasse in tal riguardo l'acido cloridrico. Gli esperimento II e III (vedi sopra) dimostrarono subito dopo l'aggiunta di 1 cmc. di acido nitrico *bollito* 10 % una *reazione intensificata.*

Gli esperimenti con:

	aggiunta di HCl — Quantità uguali —	aggiunta di HNO_3 bollito, 10 %
II. / III.	reazione intensificata	reazione notevolmente maggiore che con HCl

Dopo ciò feci fra l'altro ancora le prove seguenti che dimostrarono l'aumento ottimale della reazione col HNO_3 bollito 10 % da me constatato ed af-

fermarono particolarmente la superiorità in confronto al HCl per lo più usato nelle ricerche anteriori.

	Qualità di decolorazione:
A. 1 - Soluzione di Fe 0,1 % + Quantità equivalenti di uguale % di HNO_3 bollito 10 %	quasi totale, molto più forte di A. 2.
A. 2 - Soluzione di Fe 0,1 % + Quantità equivalenti di uguale % di HCl 10 %	tono verdognolo.
	Qualità di colorazione in rosso:
B. 1 - Miscela A. 1 + uguale quantità di uguale % di aggiunta di rodano	molto più forte di B. 2.
B. 2 - Miscela A. 2 + uguale quantità di uguale % di rodano	

I dati su indicati dovrebbero sufficientemente comprovare le mie osservazioni sul notevole aumento della reazione mediante l'HNO_3 e sulla considerevole superiorità di questo al HCl. Per ulteriore prova porto ancora le tabelle I e II.

Propongo in base a questi esperimenti di adoperare nell'avvenire solo acido nitrico bollito 10 %, quando si applica il metodo di cloruro di ferro per la determinazione colorimetrica del contenuto in rodano della saliva. Si deve dare la preferenza a quest'acido non solo per l'aumento della reazione ma anche, ed in prima linea, per le sue migliori qualità di decolorazione. Ioni di cloro tendono ad intensificare la colorazione in giallo della soluzione di ferro, circostanza molto svantaggiosa per la nostra determinazione del rodano nella saliva. Esperimenti ulteriori e più estesi in riguardo si trovano pure nelle tabelle I e II, e nel risultato di quest'ultima tabella Essi dovevano condurre allo scopo di trovare il massimo della colorazione in rosso per potere preparare infine una adatta soluzione di confronto. Come dimostrano gli esperimenti nella tabella II tentai pure di sostituire il cloruro di ferro al nitrato di ferro. Risultato vedi tabella II.

In base di questi risultati preparai una corrispondente soluzione campione:

Iª Soluzione test (campione) di Reissner.

10 ccm. di rodano 0,02 %	. . . .	contenuto di rodano di 0,01 %
1 » di Fe Cl_3 1/1 n	. . . . .	
2 » di HNO_3 bollito 10 %	. .	
7 » di H_2O distillata	. . . .	

Sulla fig. 2 è disegnato il colorimetro usato. Nella « sezione laterale » si vede il cuneo di vetro *a*, nel quale viene versata la soluzione di confronto da me indicata. Il cuneo viene fornito di un turacciolo di vetro (non si deve lasciarlo fondere), affinchè la soluzione campione possa essere controllata e tolta in qualsiasi momento. Con *b* è segnato un piccolo truogolo di vetro, nel quale viene versato il campione di saliva (segue metodo). È indicato con *c* un prisma messo nella parte interna di una listerella (v. fig. 2). Questa listerella ha sul lato esterno una finestrina. Sulla « Sezione anteriore » è segnato con *d* una vite, che serve a spostare il cuneo lungo il truogolo di vetro per la saliva. Ciò si osserva attraverso la finestrina. Quando si arriva ad una identità del tono di colore della soluzione trovantesi nel cuneo con

TABELLA I. — Impiego di 5 cc. di soluzione di rodano 0,004 % con aggiunta di H_2O, HNO_3 e Fe Cl_3 fino a 10 cc. Contenuto in rodano del miscuglio = 0,002 %.

Le cifre nelle colonne danno il contenuto apparente di rodanato in confronto con la soluzione campione di Michel nel colorimetro.

	Fe Cl_3		a	b	c	d	e
			HNO_3				
	$\frac{\text{gr. mol}}{\text{1 litro}}$	preparata con l'aggiunta di x cc. y %	0, 0006 gm	0.025 gm	0,08 gm	0,16 gm	0,48 gm ($\frac{\text{gr mol}}{\text{1 litro}}$)
			1 cc. 0,04 %	4 cc. 0,4 %	1/2 cc. 10 %	1 cc. 10 %	3 cc. 10 % (preparata con l'aggiunta x cc. y %)
1	0,005	0,5 cc. 1,72 %	0	0,0012	0	0	0
2	0,02	2 cc. 1,7 %	0,0015	0,0019	0,0018	0,00175	0,00175
3	0,05	0,5 cc. 17,0 %	intenso colore del ferro (giallo)	0,00225 colore del ferro sempre ancora intenso	superflua	0,0019	0,0021
4	0,1	1 cc. 17,0 %	intenso colore del ferro (giallo)	0,0025 colore del ferro ancora troppo intenso	0,0023	0,0023	0,0024
					senza rodano quasi niente del colore del ferro		

Risultato: Il contenuto di ferro della soluzione terminale (campione) deve essere almeno 0,05 gm. Fe Cl_3, altrimenti la colorazione precipita troppo debolmente, cioè non si raggiunge il massimo della colorazione rossa che ho ottenuto e segnato nelle colonne 4 *c*, *d* ed *e*. D'altra parte il contenuto in acido deve essere all'incirca 0,16 gm., perchè altrimenti nella soluzione *senza l'aggiunta di rodano* compare in maniera disturbante la colorazione gialla del Fe Cl_3.

Tabella II. — Contenuto della soluzione del rodano costantemente 0,0008 %

Le cifre = $\left(\frac{\text{gr. mol.}}{\text{1 litro}}\right)$ a = ione Fe b = acido

N. d'ord.	A Cloruro di ferro + acido cloridrico		B Cloruro di ferro + acido nitrico		C Cloruro di ferro + acido nitrico	
1	a = 0,02 b = 0,05		a = 0,025 b = 0,025	colorazione molto debole		—
2	a = 0,1 b = 0,06	tono troppo giallo	a = 0,025 b = 0,16	idem		—
3	a = 0,1 b = 0,05			—		—
4	a = 0,01 b = 0,01	più debolmente colorata di B 7.	a = 0,1 b = 0,025	più rossastra della soluzione campione di Michel, ma più gialla di B. 8.	a = 0,1 b = 0,025	un po' più scura di C 7 e di C 8 ma più gialla di B 4.
5	a = 0,05 b = 0,01	colore più giallo di B 7 e B 8.	a = 0,1 b = 0,16	idem	a = 0,1 b = 0,16	idem, ma più giallo di B. 5
6		—	a = 0,01 b = 0,16	più rossastra ma più debole di B 8.		—
7		—	a = 0,05 b = 0,025	un po' più gialla di B 8.	a = 0,05 b = 0,025	tono rossastro molto debole non migliore di B 7.
8	a = 0,05 b = 0,16	tono giallo scuro	a = 0,05 b = 0,16	la più rossastra	a = 0,05 b = 0,16	tono rossastro molto debole non migliore di B 8.

Risultato: Come migliore soluzione di confronto per *deboli* concentrazioni di rodano trovai una soluzione di 0,05 gm. di $Fe\ Cl_3$ per litro e l'impiego di HNO_3 bollito di 0,025-0,16 gm. Il contenuto in acido è meno importante. L'acido nitrico anche in concentrazioni minori agisce in maniera più intensamente *decolorante* che l'acido cloridrico ed inoltre l'acido nitrico è molto *più vantaggioso* per la comparsa della colorazione *rossa*. La maniera migliore è di partire da 10 % HNO_3 oppure da 6,3 % del così detto 1/10 n. acido. L'impiego del $Fe\ (NO_3)_3$ al posto del $Fe\ Cl_3$ non offre alcun vantaggio.

quella della soluzione di saliva nel truogolo, si smette di avvitare e si legge il numero sul regolo millimetrato.

Per calcolare il contenuto del rodano nella saliva dopo la verificazione ho calcolato due curve. Le curve vennero costruite preparando soluzioni di rodano di 0,01 %, 0,00125 %, 0,0024 % ecc. aumentando lentamente fino a

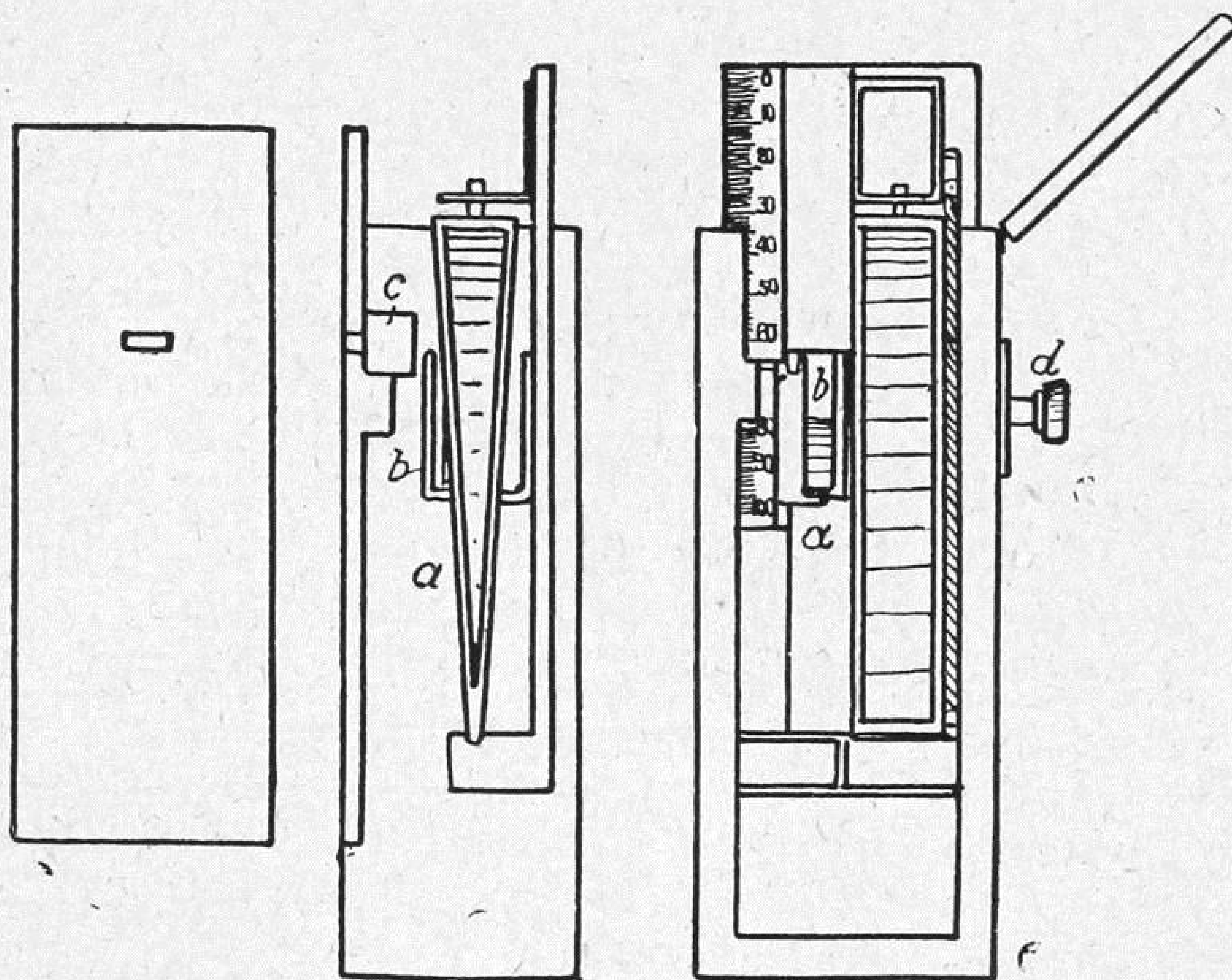


FIG. 2. — Il colorimetro impiegato per la determinazione del rodano nella saliva secondo il metodo di A. Reissner (Colorimetro di Hellige).

0,01 % e stabilendo con la massima precisione i valori. Per raggiungere la massima esattezza, feci leggere poi da quattro o cinque persone ogni singolo valore due volte (spostando il cuneo una volta verso l'alto, l'altra volta verso il basso), e notare i valori; poi nello stesso modo li lessi io due volte, notai anche questi risultati e presi dai diversi dati numerici il valore medio. Nel

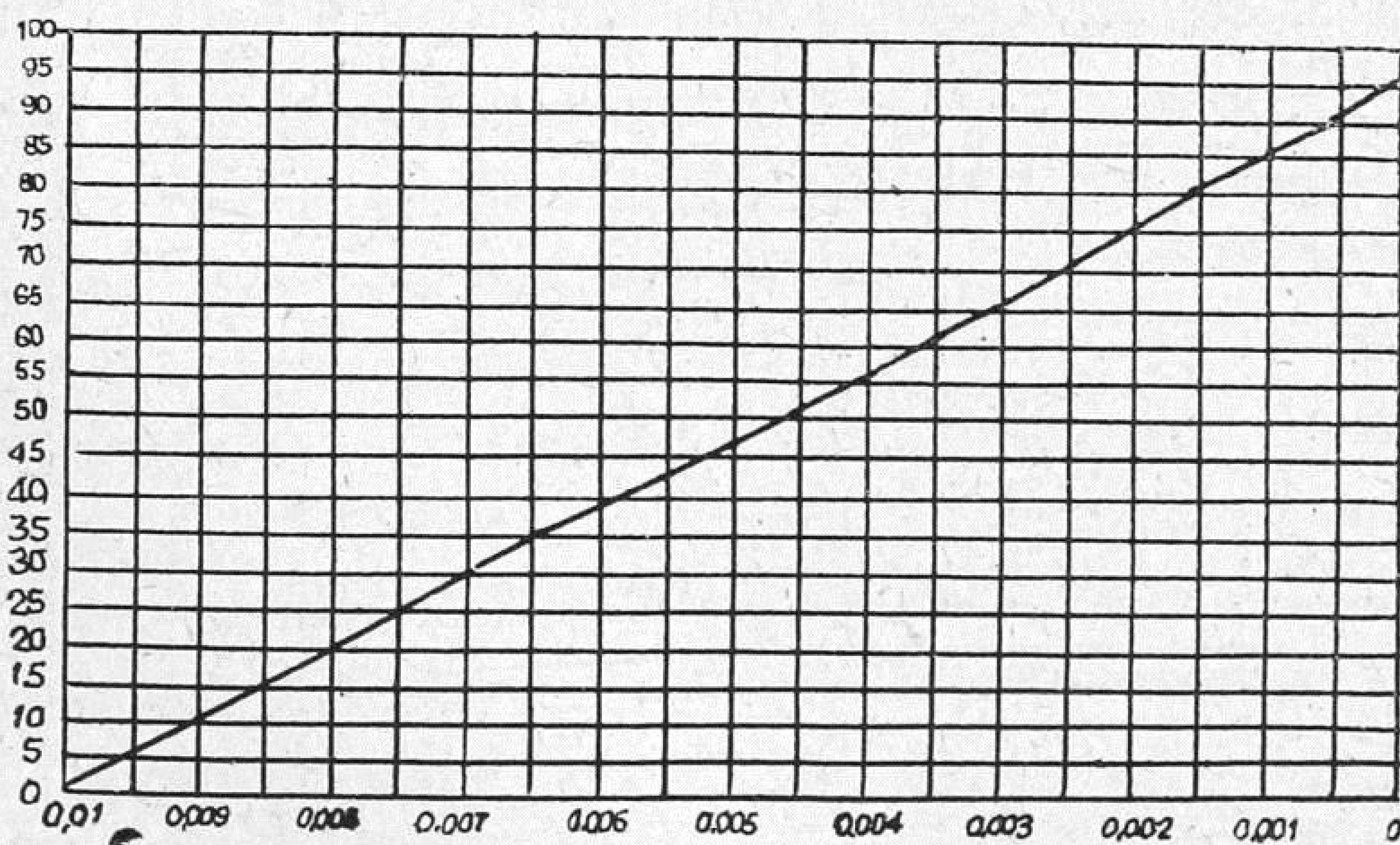


FIG. 3. — Curva per calcolare il contenuto del rodano nella saliva secondo A. Reissner.

metodo colorimetrico si deve calcolare un eventuale errore di 1-4 mm. Poi fu fatta la verificazione della curva. Questa mostra chiaramente (fig. 3) all'inizio ed alla fine flessioni e deviazioni dalla linea retta. Ciò è un segno del fatto che in seguito alla parziale decomposizione dei composti complessi (legge dell'effetto delle masse), la profondità di colore non è sempre direttamente proporzionale al contenuto di rodano. I lavori del Krüss (23) possono affermare i miei risultati.

Nelle rappresentazioni grafiche usate da Michel (28), Schmeink (44) e Harndt (16) incontriamo la curva in forma di una linea retta, poichè, usando una soluzione di ferro inadatto con l'aggiunta di acido cloridrico, la curva non può dimostrare le differenziazioni più fini.

Per la lettura più veloce ho riportato i valori della curva I su una tabella sinottica (fig. 4).

0 = **0.01**	20 = **0.008**	40 = 0,0058	60 = 0.0035	80 = 0,0017
1 = 0.0099	21 = 0.0079	41 = 0.0057	61 = 0,00358	81 = 0,0015
2 = 0,0098	22 = 0,0078	42 = 0,0056	62 = 0,0034	82 = 0,0014
3 = 0.0097	23 = 0.0077	43 = 0.0055	63 = 0,0033	83 = 0,0013
4 = 0.0096	24 = 0,0076	44 = 0.0054	64 = 0,0032	84 = 0,0011
5 = 0,0095	25 = 0,0075	45 = 0,0052	65 = 0.0031	85 = **0.001**
6 = 0,0094	26 = 0.0074	46 = 0,0051	66 = **0.003**	86 = 0,0009
7 = 0,0093	27 = 0,0073	47 = **0.005**	67 = 0,0029	87 = 0 0008
8 = 0,0092	28 = 0,0072	48 = 0.0049	68 = 0,0028	88 = 0,00075
9 = 0.0091	29 = 0,0071	49 = 0.0048	69 = 0,0027	89 = 0,0006
10 = **0.009**	30 = **0.007**	50 = 0,0047	70 = 0,0026	90 = **0,0005**
11 = 0.0089	31 = 0.0069	51 = 0,0046	71 = 0,0025	91 = 0,0003
12 = 0.0088	32 = 0.0068	52 = 0,0045	72 = 0,00249	92 = **0.00025**
13 = 0.0087	33 = 0,0067	53 = 0,0043	73 = 0 0024	93 = 0,00023
14 = 0,0086	34 = 0,0066	54 = 0, 0042	74 = 0,0023	94 = 0,0002
15 = 0,0085	35 = 0,0065	55 = 0,0041	75 = 0.0022	95 = 0,0001
16 = 0,0084	36 = 0.0063	56 = 0,004	76 = 0,0021	96 = } 0,00005
17 = 0,0083	37 = 0,00625	57 = 0,0039	77 = **0.002**	97 = } 0,00005
18 = 0,0082	38 = **0.006**	58 = 0,0037	78 = 0,00195	98 = } 0
19 = 0,0081	39 = 0,00595	59 = 0,0036	79 = 0,0018	99 = } 0
				100 = } 0

Fig. 4. — Tabella calcolatoria per la curva I.

In generale è sufficiente la prima soluzione del cuneo. Per rendere possibile però una registrazione sufficiente anche per i valori *bassi*, ho preparato una seconda soluzione del cuneo corrispondente alla prima:

IIª Soluzione test (campione) di Reissner.

10 ccm. di rodano 0,01 %		
1 » di Fe Cl_3 1/1 n	}	contenuto in rodano 0,005 %.
2 » di HNO_3 10 % bollito . .		
7 » di H_2O distillata		

Noi possiamo così notare percentualmente anche tali valori che, usando altri metodi, nel miglior caso sarebbero stati segnati come tracce. I valori risultati si leggono sulla Curva II (fig. 5).

Corrispondentemente alla soluzione del cuneo sopradescritta si prepara il *reattivo di Reissner*:

80 ccm. 10 % HNO_3 bollito		
40 » Fe Cl_3 1/1 n	}	reattivo di Reissner.
40 » acqua distillata		

Alla saliva chiaramente filtrata secondo il mio metodo (v. s.) si aggiunge 1 cmc. del mio reattivo e poi si riempie la provetta graduata con acqua distillata fino a 5 cmc. Il campione di saliva così preparato viene ora versato nel truogolo di vetro illustrato nella fig. 2. Poi sposto nel colorimetro la soluzione del cuneo in alto oppure in basso, finchè risultano due toni di colore identici e poi leggo sul regolo la cifra in millimetri. Adoperando quindi la curva posso calcolare con facilità la percentuale rispettiva. Ancora più

semplicemente si può leggerlo sulla tabella (fig. 4) da me calcolata. Siccome questa percentuale è calcolata tanto nella curva quanto nella tabella fig. 4

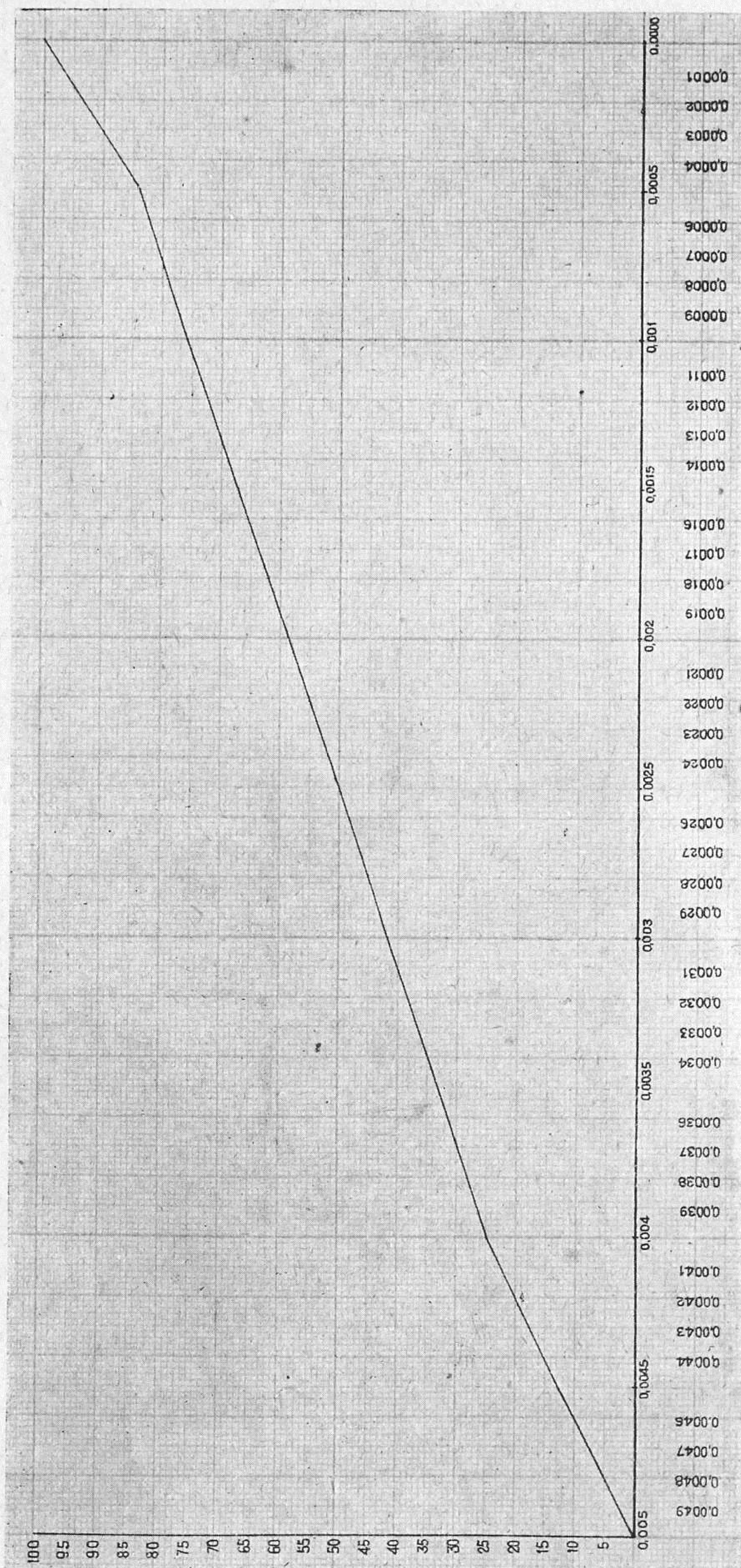


Fig. 5. — Curva II per calcolare il contenuto del rodano nella saliva.

per 10 cmc. di liquido, il calcolo deve essere ancora ridotto. Supponiamo di avere avuto 2 cmc. di saliva filtrata: aggiungo 1 cmc. di reattivo di Reiss-

ner, riempio secondo la prescrizione la provetta fino a 5 cmc. con acqua dist., e leggendo per es. la cifra 56 sul regolo (ciò che sulla mia tabella fig. 4 risulta 0,004 %) si calcola $\frac{0,004 \times 5}{2}$ e si ottiene così nel modo più veloce dalla quantità conosciuta della saliva, il contenuto in rodano della saliva della persona in esame.

Considerando l'idrolisi suddescritta, è raccomandabile preparare la soluzione del cuneo giornalmente, per non doversi aspettare l'obbiezione di avere ottenuto valori troppo alti di rodano mediante una troppo veloce decolorazione della soluzione. Ho preso in considerazione anche quei casi in cui questa preparazione giornaliera non fosse possibile per una ragione qualsiasi: cioè ho controllato la loro valutazione e sono giunto ai seguenti risultati:

1) *Esame di controllo.* Il cuneo riempito viene conservato *all'oscuro* dopo gli esperimenti.

Risulta che esso è per cinque giorni senz'altro utilizzabile.

Solo al 7° giorno la soluzione del cuneo comincia ad essere inutilizzabile.

2) *Esame di controllo.* Il cuneo riempito viene esposto ininterrottamente alla luce, ed anzi per ora direttamente ai raggi del sole.

Risulta che la soluzione del cuneo rimane inalterata anche dopo una azione della luce di 18 ore.

Il metodo sopra descritto venne da me utilizzato per stabilire i valori fisiologici del rodano nella saliva. Nella selezione delle persone esaminate si dovette rigorosamente tenere presente di scegliere *esclusivamente persone sane.* Non soltanto in questo senso si dovette fare una scelta rigorosa, ma anche riguardo all'età, al sesso e alle condizioni sociali.

Per la determinazione del rodano nei bambini nell'età scolastica erano a mia disposizione 10 classi, dalle quali io scelsi 205 bambini segnalati dal medico scolastico come sani.

Risultato:

Età		Ragazzi	Ragazze
Anni	6-7	0,00165	0,0018
»	7-8	0,0023	0,0025
»	8-9	0,0029	0,00221
»	9-10	0,00308	0,0028
»	10-11	0,00344	0,00283
»	11-12	0,003	0,0025
»	12-13	0,00345	0,00267
»	13-14	0,0036	0,0039

Da ciò risulta numericamente un valore medio di 0,003 % di contenuto di rodano per bambini nell'età di 6-14 anni.

Avevo a mia disposizione circa 1000 persone sane per la ricerca dei dati fisiologici negli adulti, scelti intenzionalmente da tutti gli strati della popolazione (soldati, commercianti, operai, laureati, artigiani, ecc.).

Risultato:

Il contenuto in rodano delle persone sane in esperimento ammonta nel

valore medio	0,01646 %
» massimo	0,0347 %
» minimo	0,00404 %

senza differenza di sesso ed età.

Il contenuto di rodano è maggiore negli uomini che nelle donne.

Negli uomini sani		*Nelle donne sane*	
valore medio	0,024915 %	valore medio	0,01042 %
valore massimo . . .	0,0347 %	valore massimo . . .	0,032 %
valore minimo . . .	0,007 %	valore minimo	0,00404 %

Volendo determinare per qualsiasi ragione la presenza qualitativa del rodano nella saliva oppure non potendo raccogliere nella provetta la quantità della saliva per esempio nei casi di xerostomia, nei lattanti oppure negli animali, abbiamo due modi per raccogliere un campione di saliva:

1) Si usa una piccola spugnetta, fornita per sicurezza di un filo, la quale viene introdotta nella cavità orale e dopo una imbibizione sufficiente viene spremuta nella provetta.

2) Molto più semplice è fare tenere nel cavo orale dell'oggetto di esperimento un pezzettino di una resistente carta da filtro bianca. Dopo alcuni secondi si prende la carta bagnata di saliva, la si mette in un piccolo recipiente di vetro e si versano sopra di essa alcune gocce del reattivo di Reissner. In presenza di rodano compare più o meno intensamente, in brevissimo tempo, la colorazione rossastra tipica secondo il contenuto percentuale in rodano. In queste valutazioni grossolane si può concludere sul contenuto soltanto all'incirca; tuttavia anche in piccoli animali, come per es. cavie ecc., può essere in questa maniera constatata la presenza di quantità minime. Vedremo solo nelle ulteriori serie sperimentali più lunghe l'applicabilità di questo « metodo di carta » per scopi diagnostici.

Comunicherò in un ulteriore lavoro l'utilizzazione delle determinazioni colorimetriche da me indicate del contenuto in rodano della saliva con speciale riguardo alla loro applicazione per scopi diagnostici.

RIASSUNTO.

Secondo l'A. il rodanato di potassio è un componente permanente dell'organismo umano ed anche constatato nel regno vegetale ed animale.

Per la determinazione quantitativa e qualitativa del rodano si usa per esami in serie il metodo colorimetrico, adoperando il cloruro di ferro. La soluzione del cloruro di ferro in commercio fornisce però risultati imprecisi od erronei.

Non si ottengono notevoli intensificazioni della reazione anzichè con l'aggiunta di acidi. Secondo l'A. la soluzione del cloruro di ferro in commercio è cinque volte più forte del necessario e l'acido cloridrico aggiunto per intensificare la reazione è insufficiente.

L'applicazione del cloruro di ferro per la determinazione colorimetrica del contenuto di rodano nella saliva dipende da due condizioni:

Qualità decolorante ottimale del cloruro di ferro e *colorazione rossa massima nella reazione.*

Queste condizioni vengono soddisfatte usando la soluzione test del Reissner, oppure il reattivo corrispondente.

Nelle persone sane risultano i seguenti *valori* medi fisiologici:

in ragazzi	0,003 %
in uomini	0,024915 %
in donne	0,01042 %

Spostamenti maggiori dai valori fisiologici indicano processi patologici. Esiste la possibilità di utilizzare la determinazione del rodano nella saliva a scopi diagnostici.

BIBLIOGRAFIA.

1) Alt. Berichte d. chem. Gesell., 22, p. 3258.
2) Authenrieth. Münch. Med. Woch., 59, Jahrg., p. 2636.
3) Becks. Sammlung Meuser, 1929.
4) Bernard. *Leçons s. l. substances toxiques*, p. 350.
5) Blacks. Konservierende Zahnheilk., Berlin, 1914.
6) Bruylant. Bulletin de l'Académie d. Med. d. Belgique, 2, 18.
7) D'Alise R. Arch. d. scienze biol., vol II, 1921.
8. Demel R. Arch. f. Klin. Chirurgie B. 143, H. 1, 1926.
9) Edinger & Clemens. Jahrb. f klin. Med., 59, 1906.
10) Edinger & Treupel. Deut. Med. Wochenschr., n. 29, 1903.
11) Ellenberger & Hofmeister. Arch. f. Wissenschaftl. Tierheilk., 7, 265, 433.
12) Eppinger (Klinikarbeit) von Boller & Pilgerstorfer. Wiener Arch. f. Innere Med., B. 30, 1937.
13) Gmelin. Lehrbuch III, p. 315.
14) Graham-Otto. Lehrbuch 4, Aufl. 11, p. 1061.
15) Gscheidlen. Arch. f. d. gesamt. Physiol., 14, p. 401.
16) Harndt D. Zahnärztl. Woch., n. 3, 1930.
17) Harndt D., Zahn-, Mund-, & Kieferheilk. B. 4, H. 12, 1937.
18) Hauenstein. Misch. Fortschritte d. Zahnheilk., p. 152, 1932.
19) Hoppe-Seyler. Handb. d. physiol. u. path. chem. Analyse, p. 156, 437, 512.
20) Kantorowicz. Deut. Monats. f. Zahnheilk., p. 81-103, 1914.
21) Kobert. Lehrbuch d. Intoxikation Stuttgart.
22) Kraut. Lehrbuch III, p. 315.
23) Krüss. Kolorimetrie, Hamburg, p. 231, 1909.
24) Leared. Proc. of the Royal Soc. of London, vol. XVIII, p. 16.
25) Mathis H. Zeitschr f. Stom., p. 1021, 1932.
26) Id. Zeitschr. f. Stom., p. 1069, 1933.
27) Meyer A. Arch. f. experim. Pathol., 34 B.
28) Michel. Deutsche Zahnheilk. i. Vortr., H. 10.
29) Id. Deut. Monatschr. f. Zahnheilk., p. 520, 1911.
30) Misch. Fortschr. d. Zahnheilk., p. 152, 1932.
31) Muck. Münch. Med. Wochenschr., p. 834, 1900.
32) Munk. Virchow Arch., B. 69, p. 350.
33) Musso. Malys Jahresber. f. Tierchemie VII, p. 168.
34) Nencki. Ber. d. deut. chem. Gesell., 28, 1918.
35) Rosemann. Lehrbuch d. Physiologie des Menschen 1932, p. 214, 219, 376.
36) Reissner A. Zahnärztl. Rund., n. 38, 1921.
37) Id. Ergebnisse d. Zahnheilk., 6 Jahrg. H. 3 & 4, 1922.
38) Id. Deut. Monatschr. f. Zahheilk., p. 125, 1928.
39) Id. Deut. Zahnärztl. Woch., n. 11, 1930.
40) Id. Deut. Zahnärztl. Wochen., n. 13, 1932.
41) Roscoe & Schorlemmer. Lehrbuch., p. 522.
42) Rupp & Schild. Berichte d. deut. chem. Gesell., 35, II, 21, 91
43) Sanarelli. Arch. Ital. di Clin. Med., n. 30.
44) Schmeink. Deut. Med. Wochenschr., n. 8, 1932.
45) Schulz Fr. N. In Handbuch d. Biochemie v. Oppenheimer, vol. 4, p. 469 e seg., 1925.
46) Veil. Leitfaden d. Inneren Med. Berlin. p. 262, 1922.
47) Vierordt. D. Anwen. d. Spektrals z. Photometrie. Tübingen, 1873.

IV.

TRIBUNA LIBERA

Gli arsenobenzoli associati a sostanze varie, nella terapia della infezione sifilitica.

Desidero prospettare taluni rilievi sopra un lavoro pubblicato nel numero di settembre del « Policlinico », Sez. Med., col titolo surriferito.

Ne è autore il Dott. F. Patrignani.

Le « sostanze varie » si riducono, fatta eccezione per un caso trattato coll'istofano, esclusivamente alle epatoamine: il metodo che ho proposto qualche anno fa, quale profilattico degli accidenti da arsenobenzolo e che ha ottenuto un largo consenso, espresso chiaramente in pubblicazioni uscite e dalla stessa Clinica Medica di Roma (Corelli) e dalle Cliniche Dermosifilopatiche di Napoli, di Roma, di Palermo e dalle Sezioni Dermosifilopatiche di Alessandria, di Trieste, dell'Ospedale militare di Genova, di quello marittimo di La Spezia e dalle Cliniche neurologiche di Catania e di Rio de Janeiro e dagli Ospedali Riuniti di Roma e di Napoli e da altri ancora.

Di fronte a queste numerose ed autorevoli attestazioni un lavoro dissenziente che si basa su sei casi (una pubblicazione recente di Sorge porta una casuistica di 431 malati, 6500 iniezioni, 8 kg. e mezzo di neoarsenobenzolo) potrebbe esser del tutto trascurato. Ma il modo con cui esso è stato compilato e l'autorità della rivista ove è stato stampato m'impongono un breve commento.

Non mi soffermo sull'affermazione fatta nell'esordio che « i pareri dei diversi sperimentatori dell'associazione arsenobenzolo-epatoamine sono spesso discordanti tra loro sulla bontà e sulla utilità del nuovo metodo terapeutico », giacchè basta un rapido sguardo ai testi citati dall'A., ricavati dai soli cinque autori da lui presi in considerazione, per assodare che se vi può essere, come è naturale, una graduazione nell'assolutezza del giudizio, tutti e cinque riconoscono però esplicitamente la bontà e l'efficacia del metodo.

Il « piano di lavoro » propostosi dal Patrignani tende ad accertare: 1) l'azione terapeutica dell'associazione neosalvarsan + epatoamine, sulle lesioni sifilitiche; 2) le modificazioni che subiscono le prove serologiche in seguito a tali cure; 3) il grado di tolleranza di detta associazione medicamentosa.

Egli, per ciò fare, si serve di 6 (sei) malati!...

Il 1° è affetto da lue recente con sifiloderma eritemato-papulo-pustoloso (ed aggiungerei anche: ectimatoso, essendovi « pustole che raggiungono la grandezza di una moneta da dieci lire, spesso ricoperte da croste giallastre »), un'eruzione, insomma, da collocarsi tra quelle che Fournier chiamava « formes sévères », che al giorno d'oggi si vanno facendo sempre estremamente più rare e che denotano una grave infezione, a manifestazioni profonde e di lunga durata. Chi ha larga e fondata pratica di malati sifilitici non si maraviglierà se dopo 32 giorni e 6 gr. di neosalvarsan una tale eruzione non fosse ancora scomparsa totalmente, sebbene lo stato generale del paziente apparisse migliorato nella nutrizione e nella sanguificazione. Il malato del resto ha sopportato ottimamente la cura.

Il 2° presenta un'osteo-periostite gommosa del femore destro la quale dura da tempo e che ha già condotto ad un'atrofia muscolare dell'arto corrispondente. Con 12,70 gr. di neosalvarsan, tollerato in primo tempo bene, nella ripresa con qualche fenomeno d'intolleranza, che consente però di proseguir la cura, non ostante un miglioramento dello stato generale, dopo circa tre mesi, non offre clinicamente e radiograficamente delle sensibili modificazioni locali. Anche qui la clinica ci insegna che le lesioni anatomopatologiche dell'osteomielite e periostite luetica sono tali che, anche trattate, non consentono una « restitutio ad integrum »; vi sono inoltre forme tenacissime e resistenti ad ogni cura (sto seguendo da oltre cinque mesi un paziente nel quale ho esaurito tutta la gamma

dei medicamenti antiluetici con scarso successo e nel quale esame clinico, serologico e radiologico depongono inequivocabilmente per la natura sifilitica della lesione); è poi ancora discutibile se per tale forma il trattamento arsenobenzolico sia il più conveniente: molti autori gli preferiscono quello mercuriale ed iodurato.

Nel 3º malato colpito da emiplegia totale sinistra per endoarterite obliterante luetica, l'associazione salvarsanepatica è ben tollerata. Un miglioramento sensibile si ottiene dopo circa tre mesi.

Anche nel 4º caso, lues cerebri con focolai multipli di meningo encefalite luetica, le iniezioni sono sopportate dal malato ottimamente, migliorandone lo stato di nutrizione e sanguificazione, tanto che chiede di uscire.

Il 5º caso non ci interessa perchè trattato coll'istofano.

Il 6º è un malarico, affetto da lue recente. Salvo qualche fatto d'intolleranza osservato in due iniezioni, la cura è sopportata benissimo e si ha il solito miglioramento generale.

L'ultimo malato, pregresso luetico, si trova in condizioni di salute molto precarie: enfisema polmonare, stenosi ed insufficienza mitralica, fegato aumentato di consistenza e volume, alterazioni renali, edemi agli arti. Dopo una prima iniezione di gr. 0,45, con un giorno di riposo, si passa a gr. 0,75 e tale dose si ripete, sempre soltanto con un giorno d'intervallo, per altre 3 volte. Non si insiste nella cura per fatti d'intolleranza (conati di vomito, cefalea, congestione del viso e mucose)

In base ai risultati ottenuti, il Patrignani s'affretta a rispondere al primo quesito in questo modo: « diminuita azione terapeutica del preparato arsenicale, allorchè è disciolto negli aminoacidi ».

Dal come egli si esprime, devo ritenere che abbia un concetto esagerato sulla rapidità d'azione degli arsenobenzoli e creda che tutte le manifestazioni sifilitiche si comportino di fronte al salvarsan come le placche mucose, che talora vediamo scomparire in 48 ore, come la roseola, come le semplici periostiti, come taluni sifilomi iniziali.

Ma, dopo aver viste migliaia di sifilitici e fatte migliaia e migliaia di iniezioni di preparati arsenobenzolici, si va imparando quello che forse non si trova scritto nei trattati, e cioè che, senza invocare un'assurda arsenoresistenza, vi sono forme nelle quali occorrono cure più lunghe delle solite onde ottener degli effetti terapeutici evidenti; vi sono forme, poi, come la sifilide pigmentaria e le manifestazioni di sifilide maligna, che sono poco o punto influenzabili dalle cure arsenicali; senza parlare delle forme nervose (emiplegia, periencefalite, ecc.) nelle quali il voler pretendere un effetto rapido dalla cura salvarsanica, perchè associata alle epatoamine, sa un tantino d'iperbole.

D'altra parte cade anche l'ipotesi distillata da Patrignani, che la soluzione fortemente acida delle epatoamine (Ph-2,5), possa influire sull'azione chemioterapica dell'arsenobenzolo. Basta riportare i protocolli di ricerche fatte all'Istituto Maragliano sulla determinazione del Ph di soluzione di Neosalvarsan in acqua stillata ed in epatoamine:

gr. 0,60 Neosalvarsan diluito in 10 cc. di acqua = Ph>7,8;

gr. 0,60 Neosalvarsan *diluito in cc. 10 di epatoamine*, aventi il Ph di 2,1 = Ph 6,8.

Non occorre far rilevare che questa soluzione, introdotta nel sangue, si avvicinerà sempre di più al Ph ematico.

Quindi, niente diminuita azione curativa del neosalvarsan; i preparati arsenobenzolici hanno dato nei malati così curati quello che potevano dare, nè più, nè meno.

Quanto alla tolleranza del medicamento, qualsiasi osservatore sereno ed obiettivo converrà che negli sparuti casi di Patrignani, nonostante le condizioni scadenti di quasi tutti, essa fu buona ed anche nel settimo malato dove imprudentemente fu fatta una cura a dosi forti ed a tempi eccessivamente stretti, quando cuore, polmoni, fegato e reni consigliavano il massimo riserbo, si ebbero fenomeni assai lievi.

All'A. che anche su questo punto non mi vuol concedere neppur le attenuanti, ricordo quello che giustamente ha scritto Sorge a tal riguardo: « Sarebbe una pretesa eccessiva volere che le intolleranze fossero eliminate al 100 per 100; vi sono idiosincrasie per tutti i sali arsenicali di probabile natura istiogena e queste non possono venir attualmente influenzate da nessun metodo; vi sono irreducibili intolleranze congenite od acqui-

site verso gli arsenobenzoli legate a meccanismi che ignoriamo e che non sentono neppur l'influsso delle epatoamine. Vi sono inoltre dei preparati, quali il neoiacol, che colle epatoamine possono diventare ancora più tossici ».

E vengo all'ultima questione dell'influenza della miscela neosalvarsan-epatoamine sulle reazioni serologiche.

Per Patrignani la risposta non è dubbia e rappresenta il naturale corollario della da lui affermata diminuita azione terapeutica della nuova miscela; infatti in tutti i suoi sei casi le reazioni si sono mantenute ostinatamente positive per un periodo d'osservazione che varia da un minimo di giorni 32 ad un massimo di giorni 130.

Sarebbe estremamente facile ribattergli che nè in un'emiplegia nè in una *lues cerebri* le reazioni serologiche si flettono con facilità; anzi, in malati di sifilide cerebrale, nei quali coi moderni mezzi di cura si è ottenuto un ricupero totale, permane frequentemente inalterata la positività d'una o più reazioni. Ed è anche naturale che in sifilitici con gravi forme cutanee, ossee o di organi interni, quali sono i suoi malati, la cura salvarsanica non possa avere effetti fulminei e sulle alterazioni morbose e sul comportamento serologico.

Ma siccome egli ha sottolineato il fatto che anche qualche altro osservatore ha rilevato che dopo la cura arsenobenzolica con epatoamine la sierodiagnosi era poco modificata, mi permetto soffermarmi un momento sopra tale obiezione.

Premesso che è un errore voler vedere nell'evoluzione delle reazioni serologiche la sola base d'una terapeutica efficace, giacchè per quanto sia indiscutibile il valore diagnostico della Wassermann, questa reazione non deve esser considerata come esponente del grado dell'infezione sifilitica — ricordo a questo proposito le cosidette oscillazioni paradossali della Wassermann di Gougerot — gli sperimentatori che, subito dopo la cura, hanno voluto ricercare il comportamento serologico, hanno fatto una cosa che abitualmente non si fa e sono quindi rimasti maravigliati dei risultati rivelatori di una forte percentuale di positività.

Al giorno d'oggi ci si occupa di più a saggiare la sensibilità delle varie reazioni che vengono via via proposte. Occorre perciò riandare a lavori non troppo recenti per trovar valutato il contegno della Wassermann in rapporto della cura salvarsanica. Si vede allora che Klingmüller nel periodo primario della sifilide, alla distanza di tre mesi dalla cura, ha avuto un reperto del 60 % di Wassermann negative e che le irregolarità di riduzione della Wassermann si constatavano sopratutto in vicinanza delle iniezioni.

Le statistiche, poi, di Heuch, di Jadassohn, di Müller, confermate anche da Pasini, hanno accertato che nel periodo terziario la scomparsa della Wassermann è ancora meno rapida e frequente che nei periodi precedenti. Infatti Müller sopra 25 casi di sifilide terziaria curati col salvarsan ha avuto soltanto in 5 la trasformazione da positiva in negativa. Per chi volesse lavori di più fresca data, citerò ancora quello di Tedeschi, della Clinica Dermosifilopatica di Bologna, dove l'A. conchiude che nei vari periodi della sifilide, a parità di trattamento, non corrispondono risultati serologici eguali. Nella sifilide secondaria curata cogli arsenobenzoli ha trovato che la R. W. è rimasta positiva nel 52,68 % e la M. T. R. nel 66 %.

Naturalmente queste cifre andranno sempre più diminuendo quanto più ci si allontana dall'inizio dell'infezione, quanto più si ripetono i cicli curativi, quanto più sopratutto nell'organismo si va producendo quell'assestamento immunitario verso la malattia che conduce alla guarigione.

È un luogo comune, adunque, quello di credere che a trattamento arsenobenzolico corrisponda immediatamente con egual costanza Wassermann negativa, ed è egualmente assurdo pretendere un siffatto comportamento dall'arsenobenzolo disciolto nelle epatoamine.

Non è, invece, un semplice « *luogo comune* », come lo definisce Patrignani, il ritenere che gli arsenobenzoli siano talvolta nocivi alla funzionalità epatica e che i fenomeni d'intolleranza siano rari e di poco conto. Il facile ottimismo dell'A. deve dipendere dal non aver praticato tali cure su vastissima scala in forte numero di malati.

Proprio di questi giorni è uscito un volume del Sézary (*La Syphilis du système ner-*

veux) nel quale leggiamo: « Quando si vuol stabilire il bilancio degli arsenobenzoli, si elenca da una parte l'efficacia incomparabile di questa cura; dall'altra parte, a fianco d'insuccessi (specialmente nella neurosifilide), una serie d'incidenti o d'accidenti che dimostrano quanto il loro uso non sia scevro d'inconvenienti, e certuni d'essi possono esser addirittura mortali.

Le precauzioni da prendersi nella pratica non saranno adunque mai troppe ».

È il « luogo comune » che si va eternando attraverso la penna di uno dei migliori e più seri sifilografi francesi!

Commenti ve ne sarebbero ancora da fare, ma, per esser breve, mi limiterò solo a rilevare il monito poco simpatico con cui Patrignani termina il suo scritto, raccomandando « di non prender con facile entusiasmo per oro colato quanto ci si somministra in varie pubblicazioni ».

Quando si crede di poter ripudiare in blocco l'opera altrui, ritenendola frutto di inetti o, peggio, di disonesti, non basta avere un'elevata stima di sè stessi, ma bisogna anche possedere quella sufficiente abilità per far apparire il proprio lavoro privo di grinze. Ed in quello di Patrignani, di grinze ve ne sono parecchie!...

Prof. U. Rebaudi.
Ospedali Civili
Genova-Sampierdarena

Risposta al prof. Rebaudi.

L'autore dell'associazione arsenobenzoli-epatoamine, come era da prevedersi, difende la sua scoperta terapeutica contro le osservazioni da me fatte al riguardo, con la pubblicazione comparsa sulla Sezione Medica del « Policlinico » (settembre u. s.).

Il Rebaudi come un buon stratega, sa che la migliore difesa è l'offesa dell'avversario, perciò senza indugiarsi a discutere le mie considerazioni che potrebbero anche essere giuste, attraverso la via che gli sembra la più vulnerabile, la mia scarsa casistica clinica, mi assalta sicuro di mettermi a tacere.

« Voi non avete il diritto — mi dice in sostanza il Rebaudi — di mettere in dubbio il mio metodo terapeutico, soltanto perchè, avendolo provato su sette " sparuti " casi clinici, non avete ottenuto un risultato che vi ha soddisfatto ». Il lettore che avesse dimenticato o avesse scorso troppo frettolosamente il mio lavoro, di fronte a tale argomentazione decreterebbe, senz'altro, che il Rebaudi ha ragione. Lo stesso lettore senza l'aiuto degli illustri luminari che invoca il Rebaudi, direbbe che, poichè l'eccezione non fa la regola, neppure nel caso della terapia della sifilide, i miei sette casi potrebbero essere la eccezione, mentre che l'unanime consenso di cui parla il Rebaudi, potrebbe essere la regola.

Nel rispondere, vengo incontro al Rebaudi, sacrificando per un momento le constatazioni fatte sui miei " sparuti " sette casi. In compenso però il Rebaudi, deve permettere che io rimanga tenacemente attaccato, nel giudicare i lavori comparsi sull'argomento, all'impostazione della mia pubblicazione che si prefigge di osservare:

1) quale l'azione terapeutica delle epatoamine sulle lesioni sifilitiche clinicamente obbiettivabili;

2) quali le modificazioni delle prove sierologiche in seguito alla cura arsenobenzoli-epatoamine;

3) quale il grado di tolleranza della nuova associazione terapeutica.

La ragione dell'attaccamento ai quesiti sopraddetti, è spiegata dal presupposto che chiunque si accinga a dare un giudizio sulla utilità dell'associazione terapeutica arsenobenzoli-epatoamine, arsenobenzoli-sostanze varie, debba in modo preciso ed inequivocabile, passare sotto le forche Caudine degli argomenti compendiati nei quesiti di cui sopra.

È d'accordo con me il Rebaudi che non si può, nè si deve osannare sulla maggiore tollerabilità dell'organismo umano, da parte di un preparato antiluetico, in un certo qual modo modificato o somministrato, senza che uguale osanna possa rivolgersi al potere

terapeutico di tale preparato, potere che si rivela nel miglioramento o nella guarigione apportate alle manifestazioni cliniche ed umorali della sifilide?

È d'accordo con me il Rebaudi che la terapia antiluetica, nel grado di perfezione in cui è giunta e per l'enorme diffusione che oggi ha, sia una conquista troppo preziosa per la medicina e tale da imporre al medico il sacrosanto dovere, prima di accettare qualsiasi innovazione, di prendersi tutte le precauzioni perchè tale innovazione, riposi su salde basi scientifiche e su principi assolutamente inoppugnabili?

Se siamo d'accordo su questi punti, mi dica il Rebaudi, qual'è la base scientifica salda ed il principio inoppugnabile su cui riposa l'associazione terapeutica degli arsenobenzoli alle epatoamine?

Sembra al Rebaudi ampiamente dimostrato che i disintegrati del tessuto epatico ottenuti in vitro per azione idrolitica, abbiano veramente un'azione protettiva specifica sulla funzione epatica?

Quanti lavori esistono sull'argomento e da quali palestre scientifiche provengono?

Veniamo alla parte principale della mia risposta al Rebaudi.

Egli dice che basta un rapido sguardo ai testi da me citati per assodare che, se vi può essere com'è naturale, una graduazione nell'assolutezza del giudizio, tutti e cinque gli autori da me citati riconoscono esplicitamente la bontà e l'efficacia del metodo. Io rispondo, che l'incentivo ad occuparmi dell'argomento mi è stato dato proprio dai lavori pubblicati sul metodo, allorchè stabiliti i tre punti essenziali sopraddetti (e su cui spero di essere ormai in accordo con il Rebaudi) ho notato l'esistenza di una discordanza reale verso i quesiti da me posti, discordanza che vale la pena di far conoscere ancora una volta.

L'effetto terapeutico dell'associazione neosalvarsan-epatoamine, è dichiarato dal Maderna ottimo.

Il Sebastianelli non parla particolarmente dell'azione terapeutica.

Il Ciarrocchi dice che l'esito delle sue indagini non coincide *in toto* con quello degli altri autori, e fa riferimento soprattutto alla tolleranza.

Il Robba parla di aumento di tolleranza senza alterazione della specificità.

L'Esposito risponde al mio primo quesito, dichiarando che le manifestazioni luetiche si dileguano rapidamente negl'individui sottoposti, mercè l'ausilio di epatoamine, ad intensivo trattamento arsenobenzolico.

Di fronte al mio secondo quesito, il Maderna, mentre trova ottimo l'effetto terapeutico dell'arsenobenzolo-epatoamine, dichiara: « agli infermi di tutti tre i gruppi fu ripetuto dopo la cura la siero-reazione di Wassermann, le reazioni di Meinicke e di Saks Giorgi e notammo che, se in alcuni casi si riscontrava una sensibile modificazione, in altri le reazioni si presentavano questa seconda volta di una positività maggiore di quella ottenuta prima di iniziare la cura ».

Sebastianelli, su dieci casi intensamente curati (in un caso l'autore arriva a somministrare diciotto grammi di neosalvarsan-epatoamine in breve tempo), ottiene in due soli casi, R. W. negativa, dopo il trattamento.

Il Ciarrocchi trova lievi modificazioni delle reazioni sierologiche scomparendo la positività in un solo caso dei venticinque trattati.

Il Robba su quarant'uno casi con R. W. fortemente positiva parla di un miglioramento su ventotto casi.

Esposito conclude il suo lavoro dicendo che, le manifestazioni sierologiche in seguito al trattamento intensivo, dimostrano di non modificarsi affatto o solo parzialmente.

Su l'ultimo quesito, la tolleranza dell'associazione neosalvarsan-epatoamine, Maderna parla di scomparsa di fenomeni di intolleranza.

Sebastianelli riporta due casi dei dieci, in cui si parla di fenomeni di intolleranza anche con il trattamento Rebaudi.

Ciarrocchi, ha notato crisi nitridoidi più o meno gravi, tanto da dover sospendere la cura e per aggiunta dichiara, di aver notato che, oltre i sette grammi di neo-epatoamine, i pazienti accusavano disturbi gravi e tali da dover sospendere il trattamento.

Il Robba su ventotto casi, ne cita dodici, in cui la intolleranza anche col mezzo Rebaudi, è più o meno manifesta.

Esposito conclude, che non si può escludere a priori le manifestazioni di intolleranza, essendovi casi nei quali non si può far tollerare il preparato arseno-benzolico, neanche se associato alle epatoamine o deidrocolato di sodio.

Può il Rebaudi di fronte a quest'esame obbiettivo praticato sulla gran parte delle pubblicazioni comparse sull'argomento dirmi che il suo metodo ha trovato largo consenso ovunque è stato applicato?

Non gli pare invece che al fuoco della mia precisa impostazione critica i pareri degli autori sopra riportati non mostrino grande divergenza con il parere che ho potuto farmi io dall'osservazione dei sette « sparuti » casi clinici da me accuratamente e lungamente seguiti?

I lettori giudicheranno: a me bastava di mettere ancora una volta, il punto sul chiaro dissenso che si rivela da una obbiettiva valutazione della gran parte dei lavori comparsi sull'argomento, dissenso che conseguentemente, non è il consenso di cui parla il Rebaudi. Con questo la discussione non deve considerarsi chiusa: l'argomento è troppo delicato ed importante perchè venga abbandonato a se stesso. Lo scopo delle mie osservazioni sarà raggiunto, se altri osservatori più autorevoli della mia modesta persona, vorranno dire una parola definitiva la quale dimostri che i contrasti da me notati sono solo apparenti e che il metodo Rebaudi o qualsiasi altro, basato su modificazioni del metodo classico della soluzione acquosa degli arsenobenzoli, messo di fronte a prove sperimentali e cliniche assolutamente inequivocabili, possa assurgere a vera, utile, conquista terapeutica.

Riguardo al mio « luogo comune » sull'azione nociva degli arsenobenzoli verso la funzionalità epatica, credo di aver detto abbastanza nella mia pubblicazione, nè mi dispiace che il Rebaudi definisca su tale argomento, il mio, un facile ottimismo. Aggiungerò soltanto che se egli mi porta il giudizio a riguardo di un serio sifilografo francese, io non potrei essere di meno nel citargli, come ho già fatto, l'opinione a riguardo, di illustri nostri clinici che hanno a loro fede l'osservazione di numerosi malati.

Circa l'ipotesi da me formulata, che l'unione di una soluzione fortemente acida come le epatoamine (PH. 2,5) con il neosalvarsan, possa in qualche modo modificare l'azione chemioterapica degli arsenobenzoli, non mi pare sia sufficente per distruggerla l'affermare, come fa il Rebaudi, che i protocolli di ricerche fatte dall'Istituto Maragliano (che credo sia poi la Ditta che prepara le epatoamine e di cui se non erro il Rebaudi è consulente) dimostrano che, tra grammi 0,60 di neosalvarsan diluito in 10 centimetri cubi di acqua distillata e grammi 0,60 diluiti in 10 centimetri cubi di epatoamine il PH., vari in acidità, solo di un grado.

Un grado di variazione del PH, può esprimere lo spostamento dell' « optimum » dell'azione chemioterapica che ha l'arsenobenzolo verso l'organismo ed allora non è solo dal PH ma da ricerche chimiche e biologiche accurate e complete che potremo stabilire se l'associazione arsenobenzoli-epatoamine, conservi integro il potere terapeutico degli arsenobenzoli: tutto questo che io sappia, nè il Rebaudi nè altri autori hanno finora fatto.

Per concludere, dirò al Rebaudi che riaffermo la mia credenza di carattere generale: non prendere per oro colato quanto ci si somministra in varie pubblicazioni. Questa credenza, non vuol dire ripudiare in blocco l'opera altrui, ma vuol dire, esaminarla, criticarla, approvarla o disapprovarla guardando ad un unico fine: il progresso scientifico ed il bene dei malati.

Franco Patrignani.

Roma, 21 novembre 1938.

Fine del Volume XLV (*Sezione Medica*).

Roma. 1938 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

